

КЛИНИЧЕСКАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

ЧАСТЬ 1. ОСНОВЫ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ

1. Понятие антибактериальной химиотерапии
2. Микроорганизмы
 - 2.1. Классификация микроорганизмов
 - 2.2. Характеристика микробов
 - 2.3. Бактерии, вызывающие инфекционные заболевания у человека
 - 2.4. Чувствительность и резистентность бактерий
3. Инфекционный процесс
 - 3.1. Факторы, влияющие на восприимчивость человека к инфекции
 - 3.2. Характеристика инфекции
 - 3.3. Виды инфекции

ЧАСТЬ II. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ
СРЕДСТВА

1. Механизм действия антибактериальных средств
2. Классификация антибактериальных средств
3. Антимикробная активность, фармакокинетика и клиническая характеристика антибактериальных средств
 - 3.1. Пенициллины
 - 3.1.1. Пенициллины природные
 - 3.1.2. Пенициллины, резистентные к пенициллиназе
 - 3.1.3. Аминопенициллины
 - 3.1.4. Антисинегнойные пенициллины
 - 3.1.5. Препараты, содержащие пенициллины и ингибиторы бета-лактамаз
 - 3.2. Цефалоспорины I, II, III, IV поколений
 - 3.3. Монобактамы
 - 3.4. Карбапенемы
 - 3.5. Аминогликозиды
 - 3.6. Тетрациклины
 - 3.7. Макролиды
 - 3.8. Линкозамины
 - 3.9. Гликопептиды

- 3.10. Хлорамфеникол
- 3.11. Рифампицин
- 3.12. Полимиксины
- 3.13. Хинолоны
- 3.14. Фторхинолоны
- 3.15. Сульфаниламиды
- 3.16. Триметоприм
- 3.17. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом
- 3.18. Нитрофураны
- 3.19. Нитроимидазолы
- 3.20. Производные 8-оксихинолина
- 3.21. Производные хиноксалина
- 3.22. Противотуберкулезные средства
 - I. Дозирование антибактериальных средств
 - II. Побочные эффекты антибактериальных средств
- 5.1. Аллергические реакции
- 5.2. Нефротоксичность
- 5.3. Интерстициальный нефрит
- 5.4. Гепатотоксичность антибактериальных средств
- 5.5. Желудочно-кишечные реакции
 - 5.5.1. Псевдомембранозный колит
- 5.6. Ототоксичность
- 5.7. Нейротоксичность
- 5.8. Геморагический синдром
- 5.9. Нейтропения/агранулоцитоз
- 5.10. Апластическая анемия
- 5.11. Гемолиз
- 5.12. Флебиты
- 5.13. Нарушение толерантности к алкоголю
- 5.14. Фоточувствительность
- 5.15. Электролитные нарушения
- 6.0. Взаимодействие антибактериальных средств
 - 6.1. Сочетание антибактериальных средств с лекарственными препаратами других групп
 - 6.2. Несовместимость антибактериальных средств в инфузионных растворах

ЧАСТЬ III ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- 1 Показания к назначению антибактериальных средств
 - 1.1. Общая и местная симптоматика инфекции
 - 1.2. Диагностика инфекционного процесса
 - 1.3. Профилактическое применение антибактериальных средств
- 2. Причины, препятствующие проведению эффективной антибактериальной терапии
- 3. Идентификация возбудителей инфекционного заболевания
 - 3.1. Забор и транспортировка биологического материала
 - 3.2. Методы выявления возбудителей

- инфекции
 - 3.3. Окраска по Граму .
 - 3.4. Культуральное исследование
 - 4. Выбор оптимального антибактериального препарата
 - 4.1. Принципы и схемы эмпирической антибактериальной терапии
 - 4.2. Принципы целенаправленной антибактериальной терапии
 - 5. Выбор, антибактериальных средств с учетом особенностей больного, течения заболевания и фармакокинетики препаратов
 - 5.1. Особенности заболевания
 - 5.1.1. Тяжесть заболевания
 - 5.1.2. Характер инфекции
 - 5.1.3. Агранулоцитоз
 - 5.1.4. Сопутствующие заболевания
 - 5.2. Особенности макроорганизма
 - 5.2.1. Возраст
 - 5.2.2. Аллергия в анамнезе
 - 5.2.3. Функция печени и почек
 - 5.2.4. Беременность
 - 5.3. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных средств .
 - 5.3.1. Проникновение через гематоэнцефалический барьер .
 - 5.3.2. Проникновение в мокроту
 - 5.3.3. Секреция в желчь .
 - 5.3.4. Влияние pH на активность антибактериальных средств
 - 5.3.5. Экскреция антибактериальных средств
 - 5.3.6. Характер побочных эффектов антибактериальных средств
 - 6. Рациональная комбинация антибактериальных средств
 - 6.1. Показания к комбинированному применению антибактериальных средств
 - 6.2. Сочетаемость антибактериальных средств
 - 7. Выбор оптимального способа введения антибактериальных средств
 - 8. Дозирование антибактериальных средств
 - 8.1. В зависимости от массы тела
 - 8.2. В зависимости от функции почек
 - 8.3. У больных, находящихся на гемодиализе
 - 9. Контроль за проведением антибактериальной терапии
 - 10. Оптимальная продолжительность антибактериальной терапии
- Приложение 1
Техника забора и транспортировки биологического материала для проведения микробиологического исследования .
- Приложение 2
Список международных непатентованных и коммерческих названий основных антибактериальных средств

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные инфекции являются важной и интересной проблемой практической медицины, в то же время их лечение представляет определенные сложности. С одной стороны, при этих заболеваниях может быть достигнуто радикальное излечение больного, в отличие от многих других, неинфекционных заболеваний. В последние годы практические возможности химиотерапии существенно расширились в результате появления новых, высокоэффективных антибактериальных средств. С другой стороны, инфекция представляет собой сложный, динамический процесс, обусловленный особенностями микроорганизмов и макроорганизма, в результате невозможно представить абсолютные рекомендации по лечению конкретного заболевания у различных больных. Подходы к лечению одного и того же заболевания могут изменяться в зависимости от страны, региона, лечебного учреждения и даже лечебного отделения, а также в зависимости от возраста больных, сопутствующих заболеваний и т.д.

Сложности практической химиотерапии прежде всего связаны с:

- разнообразием возбудителей заболеваний, их различной чувствительностью и резистентностью к лекарственным препаратам, даже в пределах одного вида бактерий;
- состоянием макроорганизма (иммунный статус, возраст, сопутствующие заболевания);
- трудностью выявления и идентификации в некоторых случаях патогенных микроорганизмов (сложности забора материала, культивирования микробов, наличие "атипичных" микроорганизмов, требующих особых методов выделения, сложности интерпретации данных микробиологического исследования);
- частым возникновением смешанных инфекций (бактерии + грибы, бактерии + вирусы).

Цель настоящего руководства - определить подходы к ведению больного с

инфекционным заболеванием и сформулировать основные принципы рационального лечения бактериальных инфекций.

В кратком руководстве невозможно охватить все аспекты этой проблемы. В настоящем издании принципы клинической химиотерапии изложены на примере бактериальных инфекций в неинфекционной клинике. Автор понимает, что ряд важных тем клинической химиотерапии не нашли отражение в руководстве, в частности, вирусные инфекции, микозы, туберкулез, заболевания в инфекционной клинике, инфекции у детей, а также вопросы эпидемиологии инфекционного процесса и вакцинация. В книге также не ставилась задача описания местного лечения гнойных инфекций (раневая, хирургическая инфекция, некоторые кожные инфекции) с помощью антибактериальных, ферментных и других средств.

Руководство состоит из трех разделов:

1. Основы химиотерапии.
2. Антибактериальные средства.
3. Принципы рациональной антибактериальной терапии.

Автор с благодарностью встретит все замечания и предложения, которые будут учтены в последующем издании руководства.

Книга предназначена для врачей всех специальностей.

Часть I.

ОСНОВЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

1. Понятие антибактериальной химиотерапии.

Антибактериальная химиотерапия - лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы.

Началом эры клинической химиотерапии считают открытие немецким ученым П. Эрлихом лекарственного препарата сальварсан для лечения сифилиса. Современная химиотерапия началась с 1936 года,

когда в клинической практике был впервые применен сульфаниламидный препарат, а пятью годами позже появился первый антибиотик пенициллин. Клиническая химиотерапия, в отличие от клинической фармакологии, рассматривает взаимодействие трех основных компонентов:

- микроорганизм
- лекарственное средство
- макроорганизм (больной)

2. Микроорганизмы

К микроорганизмам, вызывающим инфекционные заболевания у человека относятся бактерии, риккетсии, вирусы, грибы, простейшие. Большинство инфекционных заболеваний вызываются микроорганизмами, которые относятся к группе прокариотов и которые, в отличие от клеток животных и растений, не имеют ядра, ограниченного ядерной мембраной.

2.1. Классификация микроорганизмов

Основная единица - штамм. Штаммом называется чистая культура микробов, выделенная из определенного источника и идентифицированная по тестам современной классификации. Штаммы микробов одного вида могут различаться по степени вирулентности, метаболической активности, чувствительности к противомикробным средствам и др., однако свойства отдельных штаммов не выходят за пределы данного вида микроорганизмов.

Вид - это совокупность микроорганизмов, имеющих единое происхождение и генотип, сходных по морфологическим, физиологическим, биохимическим, серологическим и биологическим свойствам, обладающих генетически обусловленной способностью вызывать качественно определенные специфические процессы.

Штаммы объединяются в виды (species), виды - в роды (genus), роды - в семейства (латинские названия семейств оканчиваются на -aceae), семейства - в порядки, порядки - в классы.

Согласно биномиальной номенклатуре, принятой в микробиологии, каждый микроорганизм имеет название, состоящее из двух слов: первое слово означает род и пишется с прописной буквы, второе слово означает вид и пишется со строчной буквы.

Например, *Escherichia coli* (кишечная палочка), *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк). Часто при написании названия микроорганизма родовое название сокращают до первой буквы: *E. coli*, *S. aureus*. Иногда используют только родовое название микроорганизмов, подразумевая все входящие в этот род виды; в этом случае родовое название пишется полностью с последующим указанием на наличие различных видов (*spp.*): *Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.*; *Proteus spp.*

В соответствии с классификацией *Escherichia coli* относится к семейству *Enterobacteriaceae*, порядку *Eubacteriales*, классу *Schizomycetes*; *Staphylococcus aureus* относится к семейству *Micrococaceae*, порядку *Eubacteriales*, классу *Schizomycetes*; *Mycobacterium tuberculosis* относится к семейству *Mycobacteriaceae*, порядку *Actinomycetales*, классу *Schizomycetes*.

В настоящем издании основное внимание уделено бактериям и некоторым бактериоподобным микроорганизмам, относящимся к трем классам прокариотов и являющимся наиболее частыми возбудителями инфекционных заболеваний у человека:

- Шизомицеты (бактерии, спирохеты, актиномицеты)
- Риккетсии и хламидии
- Микоплазмы

Бактерии - одноклеточные микроорганизмы, лишенные хлорофилла и не способные к фотосинтезу, имеющие клеточную стенку и размножающиеся преимущественно путем деления клетки.

По форме выделяют три группы бактерий: сферические (кокки), цилиндрические (палочки), спиральные (спириллы).

По характеру жизнедеятельности и клеточного дыхания выделяют анаэробные (не используют кислород при дыхании) и аэробные бактерии, причем последние бывают облигатными (обязательными) и факультативными (в зависимости от условий среды) аэробами. Оптимальными условиями

жизнедеятельности большинства микроорганизмов является температура 30-40°C и рН в пределах 6,8 -7,4 при достаточной влажности.

По способности окрашиваться и удерживать краситель - кристаллический фиолетовый (окраска по Граму), выделяют грамположительные и грамотрицательные микробы.

Спирохеты - подвижные микроорганизмы, характеризующиеся нитевидной, спиральной формой, клеточная стенка представлена цитоплазматической мембраной.

Актиномицеты - микроорганизмы, образующие мицелий и занимающие промежуточное положение между бактериями и грибами.

Риккетсии и хламидии - облигатно паразитические внутриклеточные микроорганизмы, не растущие на искусственных питательных средах и занимающие промежуточное положение между бактериями и вирусами.

Микоплазмы - микроорганизмы, не имеющие клеточной стенки, но в отличие от вирусов растущие на искусственных питательных средах и паразитирующие вне клеток макроорганизма.

Классификация шизомицетов

Порядки	Eubacterials (<i>истинные бактерии</i>)	Spirochaetalis (<i>спирохеты</i>)	Actinomycetalis (<i>актиномицеты</i>)
Семейства	Г (+) кокки Micrococcaceae Streptococcaceae Г (-) кокки Neisseriaceae Г (-) палочки Enterobacteriaceae Brucellaceae Pseudomonadaceae Spirillaceae Bacteroidaceae Legionellaceae Г (+) палочки Corynebacteriaceae Listeriaceae Bacillaceae* Clostridiaceae*	Treponemataceae Leptospiraceae	Actinomycetaceae Mycobacteriaceae

* Спорообразующие бактерии.

Классификация риккетсий, хламидий и микоплазм

Порядки	Rickettsiales	Chlamydiales	Mycoplasmatales
---------	---------------	--------------	-----------------

Семейства	Rickettsiaceae Bartonellaceae	Chlamydiaceae	Mycoplasmataceae Spiroplasmataceae
-----------	----------------------------------	---------------	---------------------------------------

2.2. Характеристика микробов

Патогенность - способность микроорганизмов вызывать инфекционное заболевание у человека; выделяют патогенные бактерии (например, *Shigella dysenteriae*) и условно-патогенные бактерии (например, *Staphylococcus aureus*).

Вирулентность - степень патогенное

Метаболическая активность - продуцирование бактериями активных веществ, например, экзотоксинов, ферментов и др.

Инвазивность - способность микроорганизмов преодолевать защитные барьеры и диссеминировать в макроорганизме.

2.3. Бактерии, вызывающие инфекционные заболевания у человека

Основные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания у человека представлены в табл. 1.

Таблица 1

Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Микроорганизмы		
Роды	Виды	Заболевания
1	2	3
Бактерии		
Грамположительные кокки		
Семейство Micrococcaceae		
Staphylococcus	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. saprophyticus</i>	Фурункулы, мастит, остеомиелит, пневмония, инфекции других локализаций, сепсис
Peptococcus*	<i>P. niger</i> <i>P. varius</i>	Абсцессы, стоматит
Семейство Streptococcaceae		
Streptococcus	<i>S. pyogenes</i> (serogroup A)	Импетиго, рожа, скарлатина, фарингит, целлюлит
	<i>S. agalactiae</i> (serogroup B)	Перинатальная инфекция, менингит, артрит и др.

	<i>S. pneumoniae</i> (pneumococcus)	Пневмония, бронхит, отит, менингит
	<i>S. viridans</i>	Гнойные процессы, эндокардит
Enterococcus (Streptococcus)	<i>E. faecalis</i> (serogroup D) <i>E. faecium</i> (serogroup D)	Инфекции мочевых и желчных путей, кишечный эндокардит
Peptostreptococcus*	<i>P. anaerobius</i>	Гангрена, аспирационная пневмония, эмпиема, абсцессы
Грамотрицательные кокки Семейство Neisseriaceae		
Neisseria	<i>N. gonorrhoeae</i>	Гонорея
	<i>N. meningitidis</i>	Менингококковая инфекция
Moraxella	<i>M. catarrhalis</i>	Бронхит
	<i>M. lacunata</i>	Отит
Acinetobacter	<i>A. calcoaceticus</i>	Бактериемия, перитонит, раневая инфекция, пиелонсфрит, пневмония
Veillonella*	<i>V. parvula</i>	Гангрена легкого
Грамотрицательные палочки Семейство Enterobacteriaceae		
Escherichia	<i>E. coli</i>	Инфекции мочевых путей, брюшной полости, кишечника и нижних дыхательных путей
Citrobacter	<i>C. freundii</i>	Энтероколит, инфекции мочевых путей, брюшной полости, раневая инфекция
Salmonella	<i>S. typhi</i>	Брюшной тиф
	<i>S. paratyphi</i> A, B, C	Паратиф
	<i>S. enteritidis</i>	Энтероколит
	<i>S. typhimurium</i>	Энтероколит, вторичный менингит
Shigella	<i>S. dysenteriae</i>	Дизентерия
	<i>S. flexneri</i>	Дизентерия
	<i>S. boydii</i>	Дизентерия
	<i>S. sonnei</i>	Дизентерия
Klebsiella	<i>K. pneumoniae</i>	Инфекции дыхательных путей,
	<i>K. oxytoca</i>	пиелонефрит, перитонит
	<i>K. ozaenae</i>	Ринит, озена
Enterobacter	<i>E. cloacae</i>	Инфекции мочевых путей
	<i>E. aerogenes</i>	другие инфекции (чаще госпитальные)
Serratia	<i>S. marcescens</i>	Инфекции различной локализации (чаще госпитальные)

Proteus	P. mirabilis (индолнегативный) P. vulgaris (индолпозитивный)	Инфекции мочевых путей, брюшной полости, желчных путей, инфекции других локализаций
Providencia	P. rettgeri P. alcalifaciens	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
Morganella	M. morganii	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
Yersinia	Y. pestis Y. pseudotuberculosis Y. enterocolitica	Чума Псевдотуберкулез Энтероколит (кишечный иерсиниоз)
Семейство Pseudomonadaceae		
Pseudomonas	P. aeruginosa P. fluorescens	Инфекции различной локализации (обычно госпитальные)
	P. mallei	Сап
Семейство Spirillaceae		
Vibrio	V. cholera	Холера
Campylobacter	C. fetus C. jejuni	Гастроэнтерит
Helicobacter	H. pylori	Язва двенадцатиперстной кишки
Семейство Legionellaceae		
Legionella	L. pneumophila	Пневмония, болезнь легионеров
Семейство Brucellaceae		
Haemophilus	H. influenzae H. parainfluenzae	Инфекции дыхательных путей, менингит, эпиглоттит, целлюлит
	H. ducreyi	Мягкий шанкр
Brucella	B. melitensis B. abortus	Бруцеллез
Bordetella	B. pertussis	Коклюш
Francisella	F. tularensis	Туляремия
Pasteurella	P. multocida	Инфекция кожи после укусов животными, инфекции дыхательных путей
Gardnerella	G. vaginalis	Вагинит
Семейство Bacteroidaceae		
Bacteroides*	B. fragilis B. oralis B. vulgatus B. melaninogenicus B. asaccharolyticus	Абсцессы, инфекции брюшной полости, малого таза, желчных путей
Fusobacterium*	F. nucleatum F. varium F. freundii	Инфекции полости рта, костей и суставов
Leptothrichia*	L. buccalis	Инфекция полости рта
Грамположительные палочки Семейство Bacillaceae		

Bacillus [^]	B. anthracis	Сибирская язва
Семейство Clostridiaceae		
Clostridium ^{^*}	C. botulinum	Ботулизм
	C. tetani C. histolyticum C. perfringens C. septicum C. difficile	Столбняк Газовая анаэробная раневая инфекция, пищевая токсикоинфекция Газовая анаэробная раневая инфекция, сепсис Псевдомембранозный колит
Семейство Corynebacteriaceae		
Corynebacterium	C. diphtheriae C. acne	Дифтерия Акне, фолликулит
Семейство Listeriaceae		
Listeria	L. monocytogenes	Листериоз, менингит
АКТИНОМИЦЕТЫ		
Семейство Actinomycetaceae		
Nocardia	N. asteroides	Легочный нокардиоз
Actinomyces [*]	A. israelii	Актиномикоз
Семейство Micobacteriaceae		
Mycobacterium	M. tuberculosis M. bovis M. avium-intracellulare и другие атипичные микобактерии M. leprae	Туберкулез Туберкулез Микобактериоз Лепра (проказа)
Спирохеты		
Семейство Spirochaetaceae		
Treponema	T. pallidum	Сифилис
Borrelia	B. recurrentis B. burgdorferi	Возвратный тиф Боррелиоз (Лайма)
Семейство Leptospiraceae		
Leptospira	L. interrogans	Лептоспироз
Риккетсии и Хламидии		
Семейство Rickettsiaceae		
Rickettsia	R. prowazekii R. conori R. orientalis R. rickettsii R. typhi	Эпидемический сыпной тиф (болезнь Брилла) Марсельская лихорадка Лихорадка цуцугамуши Лихорадка Скалистых гор Эндемический сыпной тиф (крысиный риккетсиоз)
Coxiella	C. burnetti	Ку-лихорадка
Семейство Chlamydiaceae		
Chlamydia	C. trachomatis C. psittaci C. pneumoniae	Трахома, уретрит, венерическая лимфогранулема Орнитоз (пневмония) Пневмония
МИКОПЛАЗМЫ		
Семейство Mycoplasmataceae		

Mycoplasma	M. pneumoniae M. hominis	Пневмония Сальпингит
Ureaplasma	U. urealyticum	Уретрит
* Анаэробные бактерии		^ Спорообразующие бактерии

2.4.

Чувствительность и резистентность бактерий

Чувствительность и резистентность бактерий

Чувствительность и резистентность бактерий

Чувствительность и резистентность бактерий

Чувствительность и резистентность бактерий

2.4.1.

Чувствительность и резистентность бактерий

Чувствительность и резистентность бактерий

По степени чувствительности к антибактериальным препаратам бактерии разделяются на чувствительные, умеренно чувствительные и резистентные.

Чувствительные - рост возбудителей прекращается при терапевтических концентрациях лекарств в крови.

Умеренно чувствительные - для угнетения роста микроорганизмов требуются максимальные дозы лекарственного препарата.

Устойчивые (резистентные) - бактериостатический эффект может быть достигнут только *in vitro* при высоких концентрациях лекарственного препарата, являющихся токсичными для человека.

Для определения чувствительности бактерий к антибактериальным средствам существуют следующие методы:

- метод последовательных разведений в жидкой питательной среде;
- метод диффузии в агар (метод дисков, содержащих антибактериальный препарат в определенной концентрации).

Метод диффузии в агар наиболее прост и широко используется в рутинной клинической практике, однако показывает лишь качественный результат (чувствительный, умеренно чувствительный, резистентный).

Метод серийных разведений даст возможность количественно оценить чувствительность выделенного микроба к антибактериальным средствам и определить минимальную подавляющую рост выделенного штамма возбудителя концентрацию

(МПК) препарата.

2.4.2. Резистентность

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ		
ПРИРОДНАЯ	ПРИБРЕТЕННАЯ	
	ПЕРВИЧНАЯ	ВТОРИЧНАЯ

Природная резистентность - генетически обусловленное отсутствие чувствительности микроорганизма к антибактериальным средствам (например, устойчивость вирусов к антибиотикам, грамотрицательных бактерий к бензилпенициллину, анаэробных бактерий к цефалоспорином I поколения).

Приобретенная устойчивость возникает в результате мутации отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов микроорганизмов или в результате внехромосомного (плазмидного) обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками. Выделяют два типа приобретенной резистентности бактерий: первичная и вторичная. Первичная и вторичная резистентность основана на изменении генома бактериальной клетки в результате мутации, при этом не существует строгих различий между первичной и вторичной резистентностью.

Первичная резистентность бактерий имеет место до начала лечения антибактериальными средствами (например, устойчивость некоторых штаммов пневмококка или золотистого стафилококка к бензилпенициллину).

Вторичная резистентность бактерий возникает или возрастает в процессе лечения антибактериальными препаратами.

Резистентность микроорганизмов имеет строго специфический характер в отношении отдельных антибактериальных препаратов или нескольких препаратов в пределах одной группы. Таким образом, к антибактериальным препаратам с близкой химической структурой может отмечаться полная или частичная перекрестная резистентность. Например, среди пенициллин устойчивых бактерий полная перекрестная резистентность наблюдается между бензилпенициллином и феноксиметилпенициллином, метициллином и оксациллином. Полная перекрестная резистентность

наблюдается и среди устойчивых к природным тетрациклинам микробов, частичная - среди устойчивых к макролидам.

В настоящее время известно несколько механизмов развития бактериями резистентности к антибактериальным средствам:

- изменение проницаемости клеточной стенки бактерий для антибактериальных препаратов;
- изменение структуры клеточных структур-мишеней для антибиотиков (например, пенициллин-связывающих белков);
- продуцирование бактериями особых ферментов, нарушающих строение антибиотиков.

Наиболее часто встречается и хорошо изучен последний механизм, в частности, выработка некоторыми бактериями (стафилококки, кишечная палочка, протей, клебсиелла, гемофильная палочка, синегнойная палочка) бета-лактамаз - экзоферментов, разрушающих бета-лактамное кольцо пенициллинов и цефалоспоринов.

Бета-лактамазы, продуцируемые грамположительными микробами выделяются из клетки в межклеточное пространство, а продуцируемые грамотрицательными бактериями не покидают клетку и циркулируют между наружной и внутренней мембранами.

3. Инфекционный процесс (заболевание)

3.1. Факторы, влияющие на восприимчивость человека к инфекции

Патогенные микроорганизмы различных видов способны в определенных условиях вызывать инфекционный процесс у человека. Не каждое инфицирование сопровождается развитием инфекционного заболевания. Вероятность развития инфекционного заболевания при контакте между микроорганизмом и макроорганизмом определяется многими факторами: характеристикой штаммов бактерий (патогенность, вирулентность, инвазивность, инфективность, метаболическая активность - см. раздел 2.2.), величиной инфицирующей дозы (количеством бактериальных клеток) и состоянием макроорганизма.

Факторы макроорганизма, определяющие восприимчивость к инфекции:

- целостность кожных и слизистых

- барьеров;
- действие макрофагов;
 - действие полиморфноядерных лейкоцитов;
 - функция системы комплемента;
 - функционирование клеточного и гуморального иммунитета;
 - состояние микроциркуляции.

Восприимчивость к системной или местной инфекции увеличивается при:

- дефиците или отсутствии иммуноглобулинов;
- дефекте клеточного иммунитета;
- нейтропении или агранулоцитозе;
- злоупотреблении алкоголем;
- дефиците питания;
- авитаминозе;
- сахарном диабете;
- нарушении кровообращения (местном или системном);
- приеме стероидных гормонов;
- наличии инородных тел;
- обструкции полого трубчатого органа.

Период времени между проникновением возбудителя в макроорганизм (инфицирование) и началом инфекционного заболевания называется инкубационным периодом.

3.2. Характеристика инфекции

ИНФЕКЦИЯ	
ПЕРВИЧНАЯ	ВТОРИЧНАЯ
	<ul style="list-style-type: none"> • рецидив • повторная • персистирование • суперинфекция • колонизация

Первичная инфекция	инфекционное заболевание определенной локализации (вызванное определенным микроорганизмом), ранее не наблюдавшееся у данного больного.
Рецидив	вторичное инфекционное заболевание той же локализации, вызываемое тем же самым видом микроба (как правило, в течение 1-2 недель после окончания лечения).
Повторная инфекция	вторичное инфекционное заболевание, вызываемое другим видом микроорганизма (как правило, через 2 и более недели после окончания лечения).
Персистирование	повторное выявление тех же микроорганизмов на фоне проводимой антибактериальной терапии или сразу после ее завершения.
Суперинфекция	вторичное инфекционное заболевание той же или другой локализации, вызванное различными видами микроорганизмов, возникающее на фоне проводимой антибактериальной терапии или вскоре после ее завершения.
Колонизация	обнаружение микроорганизмов до или после проведения антибактериальной терапии при отсутствии клинических

	признаков инфекции.
--	---------------------

3

.

3

.

В

и

д

ы

и

н

ф

е

к

ц

и

и

3.3.1. По этиологическому фактору

ИНФЕКЦИЯ
МОНОИНФЕКЦИЯ СМЕШАННАЯ

<i>Моноинфекция</i>	инфекционное заболевание, вызванное одним видом микроорганизмов.
<i>Смешанная инфекция</i>	в возникновении инфекционного заболевания принимая участие два или более видов микроорганизмов.

3.3.2. По источнику возникновения

ИНФЕКЦИЯ		
ЭНДОГЕННАЯ	ЭКЗОГЕННАЯ	
	ДОМАШНЯЯ (ВНЕГОСПИТАЛЬНАЯ)	ГОСПИТАЛЬНАЯ (ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ)
<i>Эндогенная инфекция</i>	Инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмами в норме колонизирующими в различных тканях организма человека (кожа, слизистые, полость рта, кишечник).	
<i>Экзогенная инфекция</i>	Инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмами попавшими в макроорганизм извне.	
<i>Домашняя инфекция (внегоспитальная)</i>	Экзогенная инфекция, возникшая у больного вне стационара.	
<i>Госпитальная инфекция (внутрибольничная),</i>	Экзогенная инфекция, вызванная госпитальными штаммами микробов; возникает у больных, находящихся в стационаре более 48 часов при условии отсутствия у них признаков	

<i>нозокомиальная)</i>	инфекционного заболевания при поступлении в стационар характеризуется устойчивостью микроорганизмов ко многим антибактериальным средствам.
------------------------	--

Часть II

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

1. Механизм действия антибактериальных средств

Антибактериальные средства избирательно подавляют жизнедеятельность микробов. Это действие определяется строгой специфичностью по отношению к возбудителям инфекционного заболевания.

Механизмы нарушения жизнедеятельности микроорганизмов антибактериальными средствами различны:

- нарушение синтеза клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины, ванкомицин, циклосерин);
- нарушение структуры клеточных мембран (полимиксины);
- ингибирование синтеза белка в рибосомах (обратимо - макролиды, тетрациклины, линкозамыны, левомецитин, фузидин, необратимо-аминогликозиды);
- нарушение метаболизма фолиевых кислот (рифампицин, сульфаниламиды, триметоприм);
- нарушение репликации ДНК - ингибиторы ДНК-гиразы (хинолоны и фторхинолоны).
- нарушение синтеза ДНК (нитрофураны, производные хиноксалина, нитроимидазола, 8-оксихинолина).

Механизм гибели патогенных микроорганизмов в условиях инфицированного организма и излечения от инфекционного заболевания - сложный процесс, обусловленный противомикробной активностью антибактериальных препаратов, степенью чувствительности микробных штаммов и комплексными защитными факторами макроорганизма.

2. Классификация антибактериальных средств

В классификации противомикробных средств следует выделять антибиотики и синтетические антибактериальные средства: первые являются продуктами

жизнедеятельности микроорганизмов (природные антибиотики), а также химическими производными природных антибиотиков (полусинтетические антибиотики); вторые получены искусственным путем в результате химического синтеза.

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ	
Пенициллины природные	Цефалоспорины
Пенициллины полусинтетические	I поколения
• резистентные к пенициллиназе	II поколения
• аминопенициллины	III поколения
• карбоксипенициллины	IV поколения
• уреидопенициллины	Карбапенемы
Ингибиторы бета-лактамаз	Монобактамы
АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ КЛАССОВ	
Аминогликозиды	Гликопептиды
Тетрациклины	Линкозамыны
Макролиды	Хлорамфеникол
Рифамицины	Полимиксины
СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА	
Сульфаниламиды	Нитроимидазолы
Хинолоны	Нитрофураны
Фторхинолоны	Производные хиноксалина
Производные диаминопиримидина	Производные 8-оксихинолина
Противотуберкулезные средства	

3. Антимикробная активность, фармакокинетика и клиническая характеристика антибактериальных средств

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

3.1. Пенициллины

Основой химической структуры пенициллинов является б-аминопенициллановая кислота. Все препараты этой группы действуют бактерицидно, механизм действия антибиотиков заключается в их способности проникать через клеточную оболочку бактерий и связываться с так называемыми "пенициллинсвязывающими белками"; в результате нарушается синтез пептидогликана в микробной клетке, что приводит к нарушению строения клеточной стенки.

Выделяют природные пенициллины

и полусинтетические пенициллины. Первые выделены из грибов, вторые синтезированы путем модификации молекулы природных пенициллинов. К полусинтетическим пенициллинам относятся пенициллины, резистентные к пенициллиназе и пенициллины широкого спектра действия (аминопенициллины, карбоксипенициллины, уреидопенициллины). Выделяют также комбинированные препараты (ампиокс, ампилокс) и препараты, представляющие собой комбинацию полусинтетических пенициллинов (ампициллин, амоксициллин, тикарциллин, пиперациллин) и ингибиторов бета-лактамаз (сульбактам, тазобактам, клавулановая кислота).

Пенициллины занимают первое место среди всех антибактериальных препаратов по частоте применения в клинической практике.

3.1.1. Пенициллины природные

- **Бензилпенициллин (пенициллин G)**
- **Прокаинпенициллин (новокаиновая соль пенициллина G)**
- **Бензатинпенициллин (бициллин)**
- **Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)**

Активны в отношении стрептококков группы А, В и С, пневмококков, грамотрицательных кокков (гонококк, менингококк), а также некоторых анаэробов (*Clostridia* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococci*). Мало активны в отношении энтерококков. Большинство штаммов стафилококков (85-95%) в настоящее время вырабатывают бета-лактамазы и устойчивы к действию природных пенициллинов.

Бензилпенициллин выпускается в виде натриевой и калиевой солей для парентерального введения. Калиевая соль бензилпенициллина содержит большое количество калия (1,7 мэкв в 1 млн ЕД), в связи с чем большие дозы этой лекарственной формы пенициллина не желательны у больных с почечной недостаточностью. Бензилпенициллин быстро выводится из организма, в связи с чем требуется частое введение

препарата (от 4 до 6 раз в сутки в зависимости от тяжести инфекции и дозы). Большие дозы бензилпенициллина (18-30 млн ЕД в сутки) применяются для лечения тяжелых инфекций, вызванных чувствительными к пенициллину микроорганизмами - менингит, инфекционный эндокардит, газовая гангрена. Средние дозы препарата (8-12 млн ЕД в сутки) применяются при лечении аспирационной пневмонии или абсцесса легких, вызванных стрептококками группы А, а также в комбинации с аминогликозидами при лечении энтерококковой инфекции. Малые дозы бензилпенициллина (2-6 млн ЕД в сутки) применяются при лечении пневмококковой пневмонии. Не рекомендуется применять бензилпенициллин в суточных дозах свыше 30 млн ЕД из-за риска развития токсических эффектов со стороны ЦНС (судороги).

Феноксиметилпенициллин не разрушается соляной кислотой в желудке и назначается внутрь. По сравнению с бензилпенициллином менее активен при гонорее. Применяется в амбулаторной практике, как правило, у детей, при лечении легких инфекций верхних дыхательных путей, полости рта, мягких тканей, пневмококковой пневмонии.

3.1.2. Пенициллины, резистентные к пенициллиназе

- Метициллин
- Оксациллин
- Клоксациллин
- Флуклоксациллин
- Диклоксациллин

Спектр противомикробного действия этих препаратов сходен с природными пенициллинами, однако уступают им в антимикробной активности. Единственным преимуществом является стабильность в отношении бета-лактамаз стафилококков, в связи с чем эти полусинтетические пенициллины считаются в настоящее время препаратами выбора при лечении стафилококковой инфекции. В последние годы выделены штаммы стафилококка, устойчивые к метициллину и оксациллину (они, как

правило, устойчивы также к цефалоспорином, аминогликозидам, клиндамицину). Частота выявления устойчивых штаммов стафилококка составляет 5-15%. В клинической практике встречаются также так называемые "толерантные" штаммы стафилококка, для которых минимальная бактерицидная концентрация (МБК) в 5-100 раз превышает минимальную бактериостатическую или подавляющую концентрацию (МПК.). В этом случае клинический эффект может быть достигнут при увеличении суточной дозы антибиотиков (оксациллин до 12-16 г), их сочетании с аминогликозидами.

Метициллин в настоящее время не рекомендуется к использованию в клинической практике, так как у 2-10% больных приводит к развитию интерстициального нефрита.

Оксациллин, не уступая в противомикробной активности метициллину, лучше переносится. Побочные эффекты оксациллина: аллергические реакции, диарея, гепатит, реже - нейтропения, интерстициальный нефрит. При приеме оксациллина внутрь в крови создаются не очень высокие концентрации, поэтому для перорального применения предпочтительнее использовать клоксацillin, диклоксацillin или флуклоксацillin. Прием пищи уменьшает всасывание этих препаратов. Оксациллин, клоксацillin, диклоксацillin и флуклоксацillin выводятся с мочой и желчью, поэтому у больных с почечной недостаточностью не наблюдается существенного замедления выведения этих препаратов и их можно назначать в неизмененных дозах; метициллин выводится преимущественно почками, в связи с чем при ХПН требуется коррекция дозировки (см. табл. 15).

3.1.3. Аминопенициллины

- **Ампициллин**
- **Амоксициллин**
- **Бакампициллин**
- **Пивампициллин**

Характеризуются широким спектром противомикробного действия.

Активны в отношении тех микробов, на которые действуют природные пенициллины (более активны в отношении энтерококков, менее активны в отношении стрептококков и пневмококков), не активны в отношении стафилококков, продуцирующих бета-лактамазы.

Аминопенициллины также высоко активны в отношении некоторых грамотрицательных бактерий, главным образом, кишечной группы - кишечная палочка (*E. coli*), протей (*P. mirabilis*), сальмонелла (*Salmonella* spp.), шигелла (*Shigella* spp.), а также гемофильной палочки (*H. influenzae*); препараты не активны в отношении штаммов, продуцирующих бета-лактамазы (15-30% штаммов кишечной палочки и протей, 25-40% штаммов гемофильной палочки, 80-90% штаммов клебсиеллы).

Аминопенициллины не действуют на синегнойную палочку (*P. aeruginosa*).

Спектр и сила противомикробного действия ампициллина и амоксициллина примерно одинаковы, однако в клинической практике **амоксициллин** имеет существенные преимущества перед ампициллином:

- амоксициллин лучше всасывается при приеме внутрь и создает более высокие концентрации в крови, моче, мокроте;
- пища не влияет на всасывание; амоксициллин лучше переносится и реже вызывает диарею.

В настоящее время амоксициллин считается оптимальным средством в амбулаторной практике при лечении инфекций ЛОР-органов, острых инфекций, почек и мочевыделительной системы (пиелонефрит, цистит, простатит), некоторых кишечных инфекций (сальмонеллез).

Ампициллин считается препаратом выбора при дизентерии.

Бакампициллин и **пивампициллин** представляют собой эфиры ампициллина, которые после всасывания в кишечнике деэстерифицируются и превращаются в ампициллин. Эти препараты всасываются в кишечнике значительно лучше, чем ампициллин и создают более высокие концентрации в крови после приема одинаковых доз.

3.1.4. Антисинегнойные пенициллины

В зависимости от химической структуры выделяют:

- **карбоксипенициллины**
 - **карбенициллин**
 - **тикарциллин**

- **уреидопенициллины:**
- **пиперацилл
ин**
- **азлоциллин**
- **мезлоцилли
н**

Эта группа пенициллинов обладает широким спектром действия (грам-положительные кокки, грамотрицательные палочки, анаэробы, включая *V.fragilis*). Препараты высокоактивны в отношении многих грамотрицательных бактерий, включая ампициллинрезистентные штаммы кишечной палочки и протей и устойчивые к аминопенициллинам микроорганизмы (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*). Антисинегнойные пенициллины не действуют на метициллинрезистентные штаммы стафилококка.

Антимикробная активность карбоксипенициллинов и уреидопенициллинов примерно одинакова, за исключением *Klebsiella spp.* (более активны уреидопенициллины); по действию на синегнойную палочку эти препараты расположены в следующем порядке:

**азлоциллин = пиперациллин →
мезлоциллин = тикарциллин ⇒
карбенициллин.**

Основные показания для назначения карбоксипенициллинов и уреидопенициллинов - тяжелые инфекции мочевыделительной системы, брюшной полости и малого таза, желчных путей, вызванные чувствительными микроорганизмами. Эти препараты являются средствами выбора при выявлении синегнойной палочки (в комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами). Антисинегнойные пенициллины не рекомендуется применять в качестве монотерапии, так как возможно быстрое развитие устойчивости микроорганизмов в процессе лечения; эти средства используют обычно в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами. При внутривенном введении их не следует смешивать в растворе с аминогликозидами.

Наиболее частые **побочные эффекты** - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость. Все инъекционные формы антисинегнойных пенициллинов содержат натрий в следующих количествах (мэкв в 1 г):

карбеницил

лин - 4.7	тикарцилли
н - 5.2	азлоциллин
- 2.17	пиперацилл
ин - 1.98	ин
н - 1.85	мезлоцилли

В связи с тем, что карбоксипенициллины применяются в больших суточных дозах, чем уреидопенициллины, при их использовании имеет место значительное поступление натрия в организм, что нежелательно у больных с хронической сердечной или почечной недостаточностью.

Риск развития гипокалиемии имеется при применении карбенициллина, наряду с возможной гипернатриемией, следует учитывать у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Кровоточивость на фоне применения этих препаратов связана с развитием дисфункции мембран тромбоцитов и чаще наблюдается при использовании карбоксипенициллинов. При лечении больных с почечной недостаточностью или перед операциями предпочтительнее назначение уреидопенициллинов, а карбенициллина или тикарциллина из-за риска развития геморрагических осложнений.

3.1.5. Препараты, содержащие пенициллины и

ингибиторы бета-лактамаз

- Ампициллин/Сульбактам (Уназин)
- Амоксициллин/Клавулановая кислота (Аугментин, Амоксиклав)
- Тикарциллин/Клавулановая кислота (Тиментин)
- Пиперациллин/Тазобактам (Тазоцин)

Эти лекарственные препараты представляют собой фиксированные комбинации пенициллинов широкого спектра действия с ингибиторами бета-лактамаз. Последние в своей структуре также содержат бета-лактамное кольцо, как и пенициллины, но обладают очень слабыми антибактериальными

свойствами. Однако они обладают свойством необратимо инактивировать широкий спектр бета-лактамаз - ферментов, продуцируемых различными микроорганизмами (стафилококками, энтерококками, кишечной палочкой, протеем, клебсиеллой, гемофильной палочкой и др.). Таким образом, ингибиторы бета-лактамаз связывают эти ферменты и защищают содержащиеся в составе этих препаратов пенициллины широкого спектра от действия бета-лактамаз. В результате резистентные к ампициллину (амоксициллину) или тикарциллину (пиперациллину) штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к комбинации этих препаратов с ингибиторами бета-лактамаз. Наиболее широким спектром антимикробной активности обладает пиперациллин/тазобактам.

Эти комбинированные препараты применяются для лечения инфекций различных локализаций (ЛОР, дыхательные пути, мочевыделительная система, кожа и мягкие ткани, брюшная полость и малый таз), особенно при высоком риске наличия возбудителей, продуцирующих бета-лактамазы: хронические заболевания, внутрибольничная инфекция, снижение иммунитета и др. В клинических исследованиях выявлена высокая эффективность пиперациллин/тазобактама при лечении тяжелых госпитальных инфекций, а в сочетании с аминогликозидами - при лечении тяжелых инфекций в реанимационных отделениях и лечении лихорадящих больных с агранулоцитозом.

3.2. Цефалоспорины I, II, III, IV поколений

Занимают первое место среди всех антибактериальных средств по частоте применения у стационарных больных. Популярность этих препаратов объясняется наличием многих положительных качеств:

- широкий спектр антимикробного действия, с учетом всех препаратов этой группы, охватывающий практически все микроорганизмы за исключением энтерококков;
- бактерицидный механизм действия;
- небольшая частота резистентности микроорганизмов, устойчивость к действию многих бета-лактамаз;

- хорошая переносимость и небольшая частота побочных эффектов;
- простота и удобство дозирования, особенно у новых препаратов.

Классификация цефалоспориновых антибиотиков основана на их спектре противомикробной активности. В клинической практике наиболее часто применяются цефалоспорины I, II и III поколений. В последние годы появились два препарата, которые на основании своих антимикробных свойств были отнесены к цефалоспорином IV поколения.

3.2.1. Цефалоспорины I поколения

- **Цефалоридин**
- **Цефалотин**
- **Цефапирин**
- **Цефрадин**
- **Цефазолин**
- **Цефалексин**

Активны преимущественно в отношении грамположительных кокков (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и др.) и некоторых грамотрицательных бактерий (чувствительные к ампициллину *E. coli*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*). Препараты относительно нестабильны к действию бета-лактамаз грамотрицательных бактерий, но устойчивы к бета-лактамазам, продуцирующимся стафилококком. Все препараты этой генерации имеют близкий период полувыведения (40-60 минут) за исключением цефазолина (2 часа), выводятся преимущественно с мочой, хорошо проникают в ткани, но плохо проходят через гематоэнцефалический барьер; препараты для приема внутрь всасываются на 90-95%.

Несмотря на многолетнее применение, цефалоспорины I поколения остаются эффективными средствами для профилактики и лечения различных инфекций, вызванных стафилококками или чувствительными грамотрицательными бактериями (пиелонефрит, инфекция кожи и мягких тканей, артриты и остеомиелит, инфекционный эндокардит, стафилококковый сепсис). Цефалоспорины I поколения часто сочетают с аминогликозидными антибиотиками при лечении стафилококковой инфекции, однако эта комбинация опасна усилением нефротоксического действия

аминогликозидов.

3.2.2 Цефалоспорины 2 поколения

- Цефамандол
- Цефуроксим
- Цефуроксим аксетил
- Цефокситин
- Цефметазол
- Цефотетан

Обладают повышенной активностью в отношении грамотрицательных бактерий и более широким спектром действия (по сравнению с препаратами I поколения), включающим различные штаммы протей, серраций, клебсиеллы, гемофильной палочки, моракселлы, кишечной палочки, в том числе УСТОЙЧИВЫХ к ампициллину. По действию на грамположительные кокки они сходны с цефалоспоридами I поколения.

Цефалоспорины II поколения обладают повышенной устойчивостью к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Некоторые препараты этой группы (цефокситин, цефметазол, цефотетан) обладают активностью в отношении анаэробных бактерий, включая *V. fragilis*.

В эту группу входят препараты для парентерального применения (цефамандол, цефуроксим, цефокситин, цефотетан, цефметазол) и для приема внутрь (цефаклор, цефуроксим аксетил). Препараты этой группы имеют близкий период полувыведения (50-80 минут), выделяются преимущественно через почки, не метаболизируются в организме (кроме цефокситина). Всасывание цефаклора в кишечнике составляет 95%, а цефуроксим аксетила около 40%, однако последний лучше проникает в ткани и создает там более высокие концентрации.

Цефалоспорины II поколения широко применяются в клинической практике для лечения инфекций различных локализаций и сепсиса, в том числе внутрибольничных, а также с профилактической целью в хирургической практике. **Цефокситин и цефметазол** в качестве альтернативных средств используются при анаэробных инфекциях или смешанных инфекциях (кишечник, брюшная полость, малый таз). Препараты для приема внутрь являются оптимальными средствами в

амбулаторной практике при лечении некоторых острых и хронических инфекций у взрослых и детей (средний отит, синусит, бронхит, пиелонефрит и др.).

3.2.3. Цефалоспорины III поколения

- **Цефотаксим**
- **Цефоперазон**
- **Цефтриаксон**
- **Цефтазидим**
- **Цефодизим**
- **Цефтизоксим**
- **Цефменоксим**
- **Цефиксим**
- **Латамоксеф**
- **Лоракарбеф**
- **Цефтибутен**
- **Цефподоксим проксетил**

Имеют более высокую активность *in vitro* в отношении различных грамотрицательных бактерий (семейство Enterobacteriaceae, *N. influenzae*, *Klebsiella* spp., *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*) по сравнению с цефалоспорины II поколения. Кроме того, некоторые цефалоспорины III поколения активны в отношении синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*); по силе действия на *P. aeruginosa* они располагаются в следующем порядке:

**цефтазидим >> цефоперазон >
цефтриаксон > цефотаксим >
цефтизоксим.**

Препараты обладают высокой устойчивостью к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. По сравнению с цефалоспорины I и II поколений хуже действуют на грамположительные кокки, главным образом, стафилококки.

В эту группу входят препараты для парентерального применения (цефотаксим, цефоперазон, цефтизоксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефменоксим, латамоксеф, цефподоксим, цефодизим) и препараты для приема внутрь (цефиксим, цефтибутен, цефподоксим проксетил, цефетамет пивоксил). Все препараты имеют сходный период полувыведения (1,2-2 часа), за исключением цефтриаксона (8,5 часов), выводятся преимущественно почками (исключение - цефоперазон). В отличие от более ранних цефалоспоринов, препараты III поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и в качестве альтернативных средств могут быть использованы для лечения

инфекций центральной нервной системы.

Препарат **цефодизим** является единственным цефалоспориновым антибиотиком, который обладает иммуностимулирующим действием.

Цефалоспорины III поколения широко применяются для лечения различных тяжелых госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в том числе полирезистентными (пневмония, пиелонефрит, остеомиелит, инфекция брюшной полости и малого таза, раневая и ожоговая инфекция, сепсис). Показана эффективность этих препаратов у больных с иммунодефицитом, агранулоцитозом. **Цефтазидим** является высокоэффективным средством при инфекции, вызванной синегной палочкой.

3.2.4. Цефалоспорины IV поколения

- Цефпиром
- Цефепим

Цефалоспорины IV поколения характеризуются более широким спектром антибактериальной активности по сравнению с цефалоспорины III поколения. Они высоко активны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в том числе продуцирующих бета-лактамазы, включая *P.aeruginosa*. В отношении последнего микроорганизма цефпиром по активности немного уступает цефтазидиму, однако превосходит остальные цефалоспорины. Цефалоспорины IV поколения более активны в отношении грамположительных кокков, чем цефалоспорины III поколения; активность цефпирома в отношении стафилококков примерно равна активности цефаманцола. Цефпиром, в отличие от остальных цефалоспоринов, также проявляет умеренную активность в отношении энтерококков (МПК 90 составляет 7-32 мг/л). Цефалоспорины IV поколения характеризуются высокой стабильностью в отношении различных хромосомных и плазмидных бета-лактамаз.

Показана высокая клиническая эффективность цефпирома и цефепима при лечении различных госпитальных инфекций (нижних дыхательных путей, почек и мочевыводящих путей, брюшной полости, кожи и мягких тканей), в том числе жизнеопасных, а

также инфекций в отделениях интенсивной терапии и у больных с агранулоцитозом.

3.2.5. Препараты, содержащие цефалоспорины и

ингибиторы бета-лактамаз

- **Цефоперазон/Сульбактам (сульперазон).**

Этот лекарственный препарат представляет собой фиксированную комбинацию цефалоспорины III поколения с ингибитором бета-лактамаз. Последний в своей структуре также содержит бета-лактамное кольцо, как и цефоперазон, но обладает очень слабыми антибактериальными свойствами. Однако сульбактам обладает свойством необратимо инактивировать широкий спектр бета-лактамаз. Сульбактам связывает эти ферменты и защищает цефоперазон от действия бета-лактамаз. В результате резистентные к цефоперазону штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к комбинации этого препарата с ингибитором бета-лактамаз.

3.2.6. Побочные эффекты

Как и другие бета-лактамные антибиотики, цефалоспорины хорошо переносятся. Аллергические реакции встречаются нечасто (около 2%); может наблюдаться перекрестная аллергия с пенициллинами (около 8% больных). Могут наблюдаться побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), главным образом, при применении цефалоспоринов для приема внутрь или препаратов, выделяющихся с желчью (цефоперазон, цефтриаксон). При парентеральном применении цефалоспоринов возможна болезненность в месте инъекции и флебиты при внутривенном введении.

Цефалоспорины, содержащие в боковой цепи N-метилтиотетразоловую группу (цефамандол, цефоперазон, цефотетан, цефметазол, моксалактам) оказывают влияние на свертывание

крови и могут привести к развитию гипопротромбинемии и геморрагическому синдрому; кроме того цефалоспорины с этой структурой вызывают непереносимость алкоголя.

З

.

З

.

М

О

Н

О

Б

А

К

Т

А

М

Ы

.

А

З

Т

Р

Е

О

Н

А

М

Азтреонам внедрен в клиническую практику в 1987 году. Препарат обладает бактерицидным действием и активен только в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. По спектру и силе действия на грамотрицательные бактерии азтреонам сходен с аминогликозидами, однако имеет преимущество в связи с лучшей переносимостью и меньшей частотой побочных эффектов. Устойчив к действию бета-лактамаз грамотрицательных бактерий.

Азтреонам плохо всасывается при приеме внутрь; при парентеральном введении хорошо проникает в ткани, но плохо через гематоэнцефалический барьер; выводится преимущественно почками (на 70%).

Значение и место азтреонама в лечении бактериальных инфекций не совсем определено. Препарат может назначаться для лечения инфекций различной локализации, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, особенно при непереносимости пенициллинов или цефалоспоринов, при наличии ограничений к применению аминогликозидов (пожилой возраст, нарушение функции почек).

3.4. Карбапенемы

- Имипенем/Циластатин
- Меропенем

Первым препаратом этой группы является имипенем, появившийся в клинике в 1986 году. В лекарственной форме имипенем сочетается с циластатином; последний не обладает противомикробными свойствами, но ингибирует почечный фермент дегидропептидазу-1, инактивирующий имипенем. **Имипенем**, наряду с **пиперациллин/тазобактамом** обладает самым широким спектром антимикробного действия среди всех применяющихся в настоящее время антибактериальных препаратов. Имипенем высоко активен в отношении некоторых грамположительных кокков (стрептококки, пневмококки), большинства грамотрицательных бактерий (семейство кишечной группы, гемофильная палочка, синегнойная палочка, клебсиелла, моракселла, гонококки, менингококки, акинетобактер, легионелла), анаэробов (включая *V. fragilis*), актиномицетов. Имипенем проявляет умеренную активность в отношении стафилококков и энтерококков (кроме *E. faecium*), листерий; не активен в отношении метициллинрезистентных стафилококков, а также хламидий, микоплазм.

Имипенем является антибиотиком резерва и предназначен для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций (сепсис, перитонит, пневмония), особенно при устойчивости микробов к другим антибиотикам или при

неустановленном возбудителе. Показан для лечения инфекций у больных с агранулоцитозом, иммунодефицитом.

В последние годы внедрен в клиническую практику другой препарат этой группы - меропенем, имеющий сходные с имипенемом микробиологические свойства и клиническую эффективность. В отличие от имипенема, меропенем не разрушается почечной дегидропептидазой-1 и применяется без циластатина.

АНТИБИОТИКИ ДРУГИХ ГРУПП

3.5. Аминогликозиды

Антибиотики бактерицидного и широкого спектра действия. Механизм действия связан с необратимым связыванием антибиотика с 30 S субъединицей рибосом в цитоплазме бактериальной клетки, в результате чего нарушается нормальный процесс считывания информации с РНК и образования белка. Все аминогликозиды действуют **только на внеклеточные микроорганизмы.**

Выделяют аминогликозиды трех поколений.

I поколение: стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин.

II поколение: гентамицин.

III поколение: тобрамицин, нетилмицин, амикацин, сизомицин.

Препараты I поколения аминогликозидов в настоящее время практически не используются в клинической практике (исключение - **стрептомицин** во фтизиопульмонологии, **неомицин** внутрь для предоперационной стерилизации кишечника), так как обладают высокой токсичностью и уступают по эффективности более новым препаратам.

Препарат II поколения – **гентамицин**, является наиболее хорошо изученным и наиболее часто применяемым аминогликозидом. Активен в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы, синегнойной палочки, стафилококков; слабо активен в

отношении гемофильной палочки и нейссерий. Практически не действует на стрептококки, пневмококки, энтерококки, анаэробы.

Аминогликозиды III поколения обладают сходным с гентамицином спектром, но действуют также на микробы, устойчивые к последнему. **Тобрамицин** в 2-4 раза активнее гентамицина в отношении синегнойной палочки, но уступает последнему по действию на стафилококки, клебсиеллу, протей, сerratia. **Амикацин** активнее гентамицина в отношении *Klebsiella* spp., *Providencia* spp., но существенно дороже. **Нетилмицин** по спектру близок к амикацину и гентамицину, но к нему меньше развивается устойчивость микроорганизмов.

В настоящее время, учитывая противомикробную активность и частоту устойчивых штаммов, самым активным аминогликозидом является нетилмицин, далее в порядке снижения идут амикацин, сизомицин, гентамицин, тобрамицин. По действию на **синегнойную палочку** эти препараты расположены в следующей последовательности:

**тобрамицин » гентамицин =
амикацин > нетилмицин.**

Все аминогликозиды очень плохо всасываются при приеме внутрь и назначаются только парентерально. Аминогликозиды неравномерно проникают в органы и ткани, в частности, плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, в желчь, предстательную железу, костную ткань; недостаточно высокие концентрации антибиотиков достигаются в плевральной, перикардиальной и асцитической жидкости, бронхиальном секрете, мокроте. Кроме того, антибактериальная активность аминогликозидов снижается в кислой среде (pH < 7,4), в месте некроза тканей, в полости абсцесса. Для аминогликозидов характерен небольшой терапевтический диапазон, т.е. разница между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрациями, что затрудняет дозирование препаратов, особенно у тяжелых больных, пациентов пожилого возраста, при нарушенной функции почек. Аминогликозиды выводятся с мочой, период полувыведения составляет около 2 часов.

Аминогликозиды назначают в случае тяжелых, главным образом внутрибольничных инфекций (сепсис,

эндокардит, пиелонефрит, перитонит), часто в комбинации с бета-лактамами антибиотиками. Являются препаратами выбора (**в комбинации** с карбокси- или уреидопенициллинами) при лечении инфекции, вызванной синегнойной палочкой. Эффективность аминогликозидов при инфекциях дыхательных путей может быть недостаточной (несмотря на чувствительность микробов *in vitro*) из-за **плохого проникновения** препаратов в плевральную полость, мокроту, и **снижения активности в кислой** среде (гной, некроз, абсцесс).

Аминогликозиды являются потенциально **токсичными** антибиотиками. Наиболее серьезными побочными эффектами являются **нефротоксичность** (как правило, обратимая) и **ототоксичность** (часто необратимая), проявляющаяся снижением слуха (вплоть до глухоты) и вестибулярными расстройствами. С целью оптимизации лечения аминогликозидами и профилактики побочных эффектов используют мониторинг концентраций препаратов в крови. Токсические концентрации гентамицина, нетилмицина и тобрамицина в крови составляют свыше 2 мкг/мл, амикацина - свыше 8 мкг/мл. В последние годы проведены экспериментальные и контролируемые клинические исследования, показавшие, что при введении больным **суточной дозы аминогликозидов в один прием**, риск развития нефротоксического действия препаратов существенно снижается без уменьшения выраженности клинического эффекта.

По переносимости аминогликозиды располагаются в следующем порядке увеличения токсичности: сизомицин, нетилмицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, неомицин, стрептомицин, мономицин, канамицин.

3.6. Тетрациклины

- **Тетрациклин**
- **Ролитетрациклин**
- **Окситетрациклин**
- **Хлортетрациклин**
-

**М
о
р
ф
о**

ц
и
к
л
и
н

•

М
е
т
а
ц
и
к
л
и
н

- **Доксициклин**
- **Миноциклин**

Антибиотики широкого спектра действия. Тетрациклины ингибируют синтез белка в микробной клетке, обратимо связываясь с 30 S субъединицей рибосом.

Тетрациклины обладают высокой активностью в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (аэробных и анаэробных), за исключением *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*. Кроме того, тетрациклины активны в отношении хламидий, микоплазмы, риккетсий, холерного вибриона, спирохет, актиномицетов. Тетрациклины активны в отношении большинства анаэробных микроорганизмов, однако в настоящее время около 50% штаммов *V. fragilis* устойчивы к этим препаратам. Наиболее активными препаратами являются доксициклин и миноциклин.

Недостатком тетрациклинов является бактериостатический механизм действия (в результате быстро развивается устойчивость микроорганизмов) и плохая переносимость препаратов. В связи с этим в настоящее время тетрациклины считаются резервными средствами в клинике внутренних болезней и назначаются при установленной чувствительности микробов к препарату. Наиболее часто тетрациклины применяются при лечении хламидиоза и микоплазмоза (атипичные пневмонии, неспецифические уретриты) и в инфекционной клинике (бруцеллез, туляремия, холера, риккетсиоз, лептоспироз, лихорадка Q, орнитоз, чума, лайм-боррелиоз, трахома); реже

назначаются в качестве альтернативных средств при сифилисе, гонорее, простатите, листериозе, актиномикозе.

Тетрациклины не полностью всасываются при приеме внутрь, пища снижает биодоступность препаратов, в связи с чем их следует принимать за 1 час до еды или через 2 часа после еды. Всасывание тетрациклинов также нарушается в присутствии молока и ионов металлов, содержащихся в ангацидных препаратах (алюминий, магний, кальций) и других лекарственных средствах (железо, медь) в результате образования плохорастворимых комплексов.

В настоящее время оптимальным препаратом этой группы считается доксициклин, который хорошо всасывается при приеме внутрь (95%), длительно циркулирует в организме, в связи с чем назначается 1 раз в день, лучше переносится.

Наиболее частые **побочные эффекты** - тошнота, рвота, диарея, стоматит, фотосенсибилизация; другие серьезные побочные эффекты - медикаментозный гепатит, отложение в костях и зубах с желтым их окрашиванием (у детей), язвы пищевода, повышение внутричерепного давления, ухудшение функции почек. Тетрациклины противопоказаны беременным и кормящим женщинам, детям до 8 лет.

3.7. Макролиды

•

Э
р
и
т
р
о
м
и
ц
и
н

•

Р
о
к
с
и
т
р

о
м
и
ц
и
н

- Кларитромицин
- Джозамицин
- Спирамицин
- Азитромицин
- Диритромицин
- Мидекамицин

Наиболее часто применяемым препаратом является эритромицин, в последние годы в клиническую практику внедрены полусинтетические макролиды - рокситромицин, кларитромицин, азитромицин. Макролиды подавляют синтез белка в бактериальной клетке, обратимо связываясь с 30 S субъединицей рибосом. В зависимости от вида микроорганизма и концентрации антибиотика макролиды действуют бактерицидно или бактериостатически.

Спектр действия эритромицина сходен с природными пенициллинами. Эритромицин высоко активен в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*), грамотрицательных кокков (*N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*), а также *M. catarrhalis*, спирохет, легионелл, микоплазм, уреоплазм, хламидий. Препарат обладает умеренной активностью в отношении анаэробов и *H. influenzae*, около 40% штаммов которой резистентно к эритромицину.

Эритромицин плохо всасывается при приеме внутрь, но хорошо проникает в ткани и клетки организма; концентрации эритромицина в нейтрофилах и макрофагах в несколько раз превышают его концентрации в крови, в этой связи препарат обладает высокой активностью в отношении внутриклеточных микробов.

Новые полусинтетические макролиды сходны по спектру действия с эритромицином, хотя и имеются определенные различия, главным образом, в действии на грамотрицательные микроорганизмы (более выраженная активность в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis*). Новые макролиды обладают преимуществом по сравнению с эритромицином, в частности, более хорошим всасыванием при приеме внутрь, более длительным периодом выведения, что позволяет их назначать 1-2 раза в сутки, меньшей частотой побочных эффектов со стороны

желудочно-кишечного тракта; однако стоимость новых макролидов превышает стоимость эритромицина.

Эритромицин и новые макролиды применяются амбулаторными и стационарными больными и являются средствами выбора при лечении:

- крупозной пневмонии у амбулаторных больных;
- атипичной пневмонии, включая микоплазменную, хламидиозную, легионеллезную;
- стрептококковых инфекций (фарингит, тонзиллит, скарлатина, рожа);
- неспецифического уретрита;
- дифтерии;
- коклюша;

Макролиды назначаются также в случае повышенной чувствительности к пенициллинам или при устойчивости грамположительных кокков к пенициллину.

Макролиды хорошо переносятся и считаются одними из самых безопасных антибиотиков. Наиболее частыми побочными эффектами являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, тяжесть в эпигастрии), которые, как правило, выражены умеренно и быстро проходят при приеме лекарств после еды. Реже наблюдается развитие холестатического гепатита, обычно при применении более 10 дней. Аллергические реакции отмечаются редко.

3.8. Линкозамины

- Линкомицин
- Клиндамицин

Механизм антимикробного действия линкозаминов заключается в подавлении белкового синтеза бактерий путем обратимого связывания с 50 S субъединицей рибосом, что приводит к нарушению образования пептидных связей.

Препараты активны, главным образом, в отношении анаэробов, включая *V. fragilis*, а также стафилококков и стрептококков. Клиндамицин в несколько раз активнее линкомицина в отношении анаэробных микроорганизмов, а также лучше всасывается при приеме внутрь. Оба препарата хорошо проникают в желчь, плохо - через гематоэнцефалический барьер; метаболизируются в печени, выводятся с мочой и фекалиями.

Линкозамины являются

препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами (инфекция брюшной полости и малого таза, эндометрит, абсцессы легкого и иной локализации). В качестве альтернативных средств применяются при стафилококковой инфекции.

Наиболее частыми побочными эффектами являются явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), среди которых наиболее опасен псевдомембранозный колит. Реже отмечаются поражения печени, аллергические реакции, лейкопения.

3.9. Гликопептиды

- Ванкомицин
- Тейкопланин

Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. В отличие от бета-лактамов гликопептиды образуют комплекс с ацил-D-аланил-O-аланином мукопептида клеточной стенки, а также подавляют образование сферопластов в результате воздействия на цитоплазматическую мембрану. Гликопептиды обладают бактерицидным действием.

Гликопептиды высоко активны в отношении стафилококков (в том числе метициллинрезистентных), стрептококков, пневмококков, энтерококков (включая *E. faecium*), коринебактерий. Практически все штаммы грамположительных кокков (включая метициллинрезистентных стафилококков) чувствительны к гликопептидам; в процессе их применения не наблюдается развития резистентности бактерий.

Гликопептиды являются препаратами выбора при лечении инфекций, вызванных резистентными стафилококками или энтерококками. В качестве альтернативных средств применяются при лечении грамположительной инфекции в случае непереносимости пенициллинов и цефалоспоринов. Ванкомицин при приеме внутрь используется для лечения псевдомембранозного колита, возникающего при применении некоторых антибиотиков. Ванкомицин обладает нефротоксическими и ототоксическими свойствами, особенно при длительном применении (свыше 10 дней); реже наблюдаются

аллергические реакции, нейтропения, тромбоцитопения, тромбозы.

3.10. Хлорамфеникол

Антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез белка в бактериальной клетке, обратимо связываясь с 50 S субъединицей рибосом. Хлорамфеникол активен в отношении грамположительных кокков (стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки), грамотрицательных кокков (менингококки и гонококки), некоторых грамотрицательных кокков (гемофильная палочка, палочки кишечной группы), анаэробов (включая *B. fragilis*), риккетсий. Не активен в отношении синегнойной палочки.

В настоящее время хлорамфеникол не является средством выбора и рассматривается только в качестве альтернативного средства при резистентности к другим антибиотикам. Объяснением являются следующие причины:

- бактериостатический характер действия, в результате чего повышен риск развития устойчивых форм в процессе лечения;
- сроки применения препарата ограничены 10-14 днями из-за риска развития токсических эффектов;
- большая частота побочных эффектов (тошнота, рвота, диарея), требующих отмены препарата;
- риск развития не частых, но потенциально очень серьезных побочных эффектов (апластическая анемия, агранулоцитоз, периферические невриты, неврит зрительного нерва, нарушение функции дыхания у новорожденных);
- появление в последние годы большого количества новых антибактериальных препаратов других групп, перекрывающих спектр действия хлорамфеникола.

Хлорамфеникол назначается в качестве альтернативного средства при менингите, абсцессе головного мозга, бруцеллезе, риккетсиозе, туляремии, брюшном тифе.

3.11. Рифампицин

Механизм действия связан с подавлением синтеза РНК в микробной клетке в результате связывания антибиотика с ДНК-зависимой РНК-

полимеразой. Рифампицин активен в отношении микобактерий туберкулеза, а также менингококков, гонококков, гемофильной палочки, хламидий, легионеллы. Применяется в основном в качестве туберкулостатического средства во фтизиопульмонологии. В качестве альтернативного средства может назначаться при легионеллезе (болезнь легионеров) и хламидиозе.

3.12. Полимиксины

- **Полимиксин В**
- **Полимиксин Е (колистин)**

Механизм действия полимиксинов связан с повреждением цитоплазматической мембраны микробной клетки.

Полимиксины высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Не активны в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов.

Полимиксины являются высокотоксичными препаратами, поэтому их применение в настоящее время ограничено случаями тяжелой грамотрицательной инфекции (в основном синегнойная палочка, клебсиелла, энтеробактер) при устойчивости ко всем остальным антибактериальным средствам.

Применение полимиксинов должно сопровождаться тщательным клиническим и лабораторным контролем (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, электролиты, функция почек). Наиболее тяжелые побочные эффекты при применении полимиксинов - нефротоксичность, нейротоксичность, аллергические реакции, лихорадка, диарея.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

3.13. Хинолоны

- **Налидиксовая кислота**
- **Пипемидиевая кислота**
- **Оксолиниевая кислота**

Механизм антимикробного действия хинолонов связан в их способности

ингибировать синтез ДНК бактерий за счет ингибирования активности фермента ДНК-гиразы. В результате нарушается процесс репликации ДНК.

Налидиксовая кислота - один из первых представителей этой группы. Препарат высоко активен в отношении грамотрицательных бактерий, кроме синегнойной палочки. Не действует на грамположительные кокки и анаэробы. Более широким спектром действия обладают оксолиниевая кислота и пипемидиевая кислота, активные как в отношении грамотрицательных бактерий, так и некоторых грамположительных коков. Недостатком препаратов этой группы является быстрое развитие устойчивости бактерий. Наиболее высокие концентрации препаратов наблюдаются в моче, поэтому их применяют в основном при инфекциях мочевыводящих путей, реже - при кишечных инфекциях. Хинолоны являются малотоксичными средствами, однако при их применении могут наблюдаться диспептические явления, аллергические реакции, фотодерматозы, нарушение сна. Препараты противопоказаны при эпилепсии, беременности и кормлении грудью, не рекомендуется назначать детям до 2 лет.

3.14. Фторхинолоны

Ципрофлоксацин

О
ф
л
о
к
с
а
ц
и
н

П
е
ф
л
о
к
с
а
ц
и
н

Н
о
р
ф

л
о
к
с
а
ц
и
н

Ломефлоксацин

Эноксацин

Флероксацин

Спарфлоксацин

Препараты имеют в своей структуре хинолоновое кольцо, но отличаются от препаратов предыдущей группы наличием атома фтора.

Являются препаратами широкого спектра действия. Высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, при этом наиболее активны *in vitro* цiproфлоксацин и офлоксацин. Высокая активность выявлена в отношении *Enterobacteriaceae*, включая множественно резистентные штаммы, *Neisseria spp.*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, умеренная активность - в отношении *P. aeruginosa*. Активность фторхинолонов в отношении грамположительных микроорганизмов менее выражена. Цiproфлоксацин и офлоксацин активны в отношении микобактерий туберкулеза. Большинство анаэробов устойчиво к фторхинолонам; в последние годы разрабатываются препараты этой группы, действующие на анаэробные микроорганизмы.

Фторхинолоны обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь, хорошо распределяются в организме, создавая в тканях и органах концентрации, близкие к сывороточным, или даже их превышающие.

Фторхинолоны применяются при различных инфекциях, в основном хронических или госпитальных (дыхательных путей, почек и мочевыводящих путей, половых органов, кишечника, брюшной полости и малого таза, кожи и мягких тканей, сепсисе). Препараты, как правило, хорошо переносятся, частота побочных эффектов не превышает 4-6% (тошнота, головная боль, расстройства сна, судороги, фотодерматозы). Фторхинолоны противопоказаны у беременных и кормящих женщин, у детей до 16 лет.

3.15. Сульфаниламиды

Препараты короткого действия:

- **сульфадиазин**
- **сульфадимезин**

Препараты средней продолжительности действия:

- **сульфадиметоксин**
- **сульфамономстоксин**
- **сульфаметоксазол**

Препараты длительного действия:

- **сульфален**

Сульфаниламиды нарушают синтез фолиевой кислоты микробной клеткой и действуют бактериостатически. Сульфаниламиды проявляют активность в отношении как грамположительных микробов (*Streptococcus* spp.), так и грамотрицательных бактерий (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *H. influenzae*, *N. meningitidis*), а также *Chlamydia*, *Nocardia* spp., *Toxoplasma*.

Сульфаниламиды хорошо всасываются при приеме внутрь и быстро распределяются в организме, проникая через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, в плевральную, синовиальную, перитонеальную жидкости, создавая там достаточно высокие концентрации (примерно 80% от концентраций в крови). Сульфаниламиды метаболизируют в печени путем ацетилирования и связывания с глюкуроновой кислотой, метаболиты выводятся с мочой. Препараты сульфаниламидов различаются между собой по растворимости, связыванию с белком и периоду полувыведения.

В последние годы значение сульфаниламидов в лечении бактериальных инфекций заметно снизилось. Основной причиной является бактериостатический характер действия этих препаратов и быстрое развитие к ним устойчивости микроорганизмов, в связи с чем в схемах эмпирической антибактериальной терапии сульфаниламиды были заменены более эффективными средствами, прежде всего пеницилинами, цефалоспоринами, фторхинолонами. Кроме того, важным фактором, ограничивающим широкое использование сульфаниламидов, является плохая переносимость этих препаратов: частота развития серьезных побочных эффектов, прежде всего гемолитической анемии, реакций гиперчувствительности (кожная сыпь, узловатая эритема, васкулит), лейкопении, тромбоцитопении,

кристаллурии, довольно высока и составляет по различным данным от 1 до 6%. Сульфаниламиды не могут применяться в последнем триместре беременности и в периоде лактации, так как они вытесняют неконъюгированный билирубин из связи с альбумином и могут вызвать желтуху у плода и новорожденного.

В настоящее время сульфаниламиды сохранили свое значение только при лечении токсоплазмоза и инфекции, вызванной *Nocardia asteroides*, а также в качестве альтернативных средств при пневмонии, вызванной *Chlamydia*. Широко применяются в клинической практике комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом, среди них наиболее известен котримоксазол (**бактрим, бисептол, септрин**), представляющий собой комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма. Имеется также комбинированный препарат, разработанный в нашей стране, - сульфатон (сульфамонометоксин + триметоприм).

3.16. Триметоприм

Является производным диаминопиримидина. Механизм бактериостатического действия заключается в ингибировании дегидрофолатредуктазы, в результате нарушается образование тетрагидрофолиевой кислоты в микробной клетке.

Триметоприм активен в отношении грамположительных аэробных кокков (за исключением энтерококков) и многих грамотрицательных бактерий, кроме синегнойной палочки. Большинство анаэробов устойчивы к триметоприму.

Триметоприм хорошо всасывается при приеме внутрь и выводится преимущественно с мочой в неизменном виде; концентрации препарата в моче значительно превышают сывороточные.

Триметоприм применяется, главным образом, при острых неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и для поддерживающей терапии хронического пиелонефрита и хронического простатита с целью профилактики рецидивов заболевания. Реже триметоприм используется при лечении диареи путешественников.

Как правило, триметоприм хорошо переносится при кратковременном применении. Кожная сыпь отмечается у

3% больных; в единичных случаях описано развитие В-12-дефицитной анемии, нейтропении, тромбоцитопении. Триметоприм может назначаться беременным женщинам.

3.17. Комбинированные препараты сульфаниламидов

с триметопримом

- Ко-тримоксазол
- Сульфатон

Ко-тримоксазол представляет собой комбинацию сульфаметоксазола и триметоприма в соотношении 5:1 (в таблетке 480 мг содержится 400 мг сульфаметоксазола и 80 мг триметоприма, в таблетке 960 мг содержится 800 мг сульфаметоксазола и 160 мг триметоприма). Триметоприм и сульфаметоксазол, каждый из которых является бактериостатическим средством, в комбинации проявляют синергидное действие и оказывают бактерицидное действие на микробную клетку.

Ко-тримоксазол обладает широким спектром антибактериального действия, препарат активен в отношении грамположительных кокков (*Staphylococci*, *Streptococci*), грамотрицательных бактерий (*Meningococci*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, в том числе ампициллинрезистентные штаммы, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Pseudomonas ceracia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Aeromonas spp.*, *Legionella spp.*), а также *Nocardia spp.*, *Pneumocystis carinii*; ко-тримоксазол мало активен в отношении энтерококков и не активен в отношении большинства анаэробов.

Ко-тримоксазол хорошо всасывается при приеме внутрь и хорошо распределяется в тканях; проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер составляет около 40%. Ко-тримоксазол выводится почками, период полувыведения составляет около 10 часов, что позволяет назначать препарат 2 раза в день.

Ко-тримоксазол широко используется при лечении бактериальных инфекций различных локализаций, в схемах эмпирической химиотерапии часто рассматривается в качестве средства первого ряда,

особенно при инфекциях дыхательных путей (в том числе при пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, вызванной *Pneumocystis carinii*), почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта. Препарат обладает хорошей переносимостью, побочные эффекты наблюдаются нечасто: кожная сыпь - 3,5%, желудочно-кишечные - 3-3,5%, гематологические (гемолитическая анемия, мегалобластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения) - < 1%. Ко-тримоксазол противопоказан беременным женщинам и детям до 2 месяцев.

Отечественный препарат сульфатон содержит сульфамонометоксин в дозе 30,25 г и триметоприм в дозе 0,1 г. По спектру действия близок к ко-тримоксазолу. Эффективен в меньших разовых и курсовых дозах (по содержанию сульфаниламидного препарата и триметоприма), чем ко-тримоксазол.

3.18. Нитрофураны

- **Нитрофурантоин**
- **Фурагин**
- **Фуразолидон**

Нитрофураны нарушают клеточное дыхание микробной клетки, что приводит к торможению роста и размножения бактерий. Кроме того, нитрофураны ингибируют синтез ДНК в клетках бактерий и активность некоторых бактериальных ферментов. В процессе трансформации препаратов (восстановление нитрогруппы) образуются прометаболиты, оказывающие повреждающее действие на клетки бактерий.

Нитрофураны активны в отношении метициллинчувствительных стафилококков и стрептококков групп А, В, С; мало активны в отношении *Enterococcus faecalis*. В отношении грамотрицательных бактерий активность различается: препараты активны в отношении *Neisseria gonorrhoeae* и *Escherichia coli*, однако большинство штаммов *Proteus*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. устойчивы к нитрофуранам. Препараты не активны в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Нитрофураны действуют на микробную клетку бактериостатически.

В отличие от сульфаниламидов к этим препаратам медленнее развивается резистентность бактерий.

Развивающаяся устойчивость носит перекрестный характер в пределах данной группы препаратов и не распространяется на антибактериальные средства других химических групп и антибиотики.

Нитрофураны относятся к группе уросептиков и применяются для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных чувствительными микроорганизмами, а также для профилактики обострения хронического пиелонефрита.

Нитрофураны применяются при бактериальной дизентерии и бактериальных энтероколитах, а также для лечения и профилактики местных гнойно-воспалительных процессов.

Лечение нитрофуранами часто сопровождается развитием побочных эффектов, иногда сильно выраженных и серьезных: желудочно-кишечные (анорексия, тошнота, рвота), легочные (интерстициальная пневмония, легочный фиброз), полинейропатия, гемолиз у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, лейкопения, гепатит, холестатическая желтуха, кожная сыпь, ангионевротический отек.

3.19. Нитроимидазолы

- Метронидазол
- Тинидазол

Препараты этой группы сначала применяли в качестве антипротозойных средств при лечении лямблиоза, амёбной дизентерии, трихомоназа. Более тщательное изучение антимикробных свойств выявило их высокую активность в отношении анаэробных бактерий. Механизм антимикробного действия нитроимидазолов связан с восстановлением нитрогруппы под влиянием бактериальных нитроредуктаз и с активностью восстановленного нитроимидазола. Препараты ингибируют синтез ДНК бактерий, вызывая деградацию ДНК.

Нитроимидазолы активны только в отношении анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides* spp. (включая *B. fragilis*), *Clostridium* spp. (включая *C. perfringens*, *C. difficile*), *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Препараты обладают бактерицидным действием. Нитроимидазолы не активны в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов.

Метронидазол хорошо всасывается при приеме внутрь, создает в крови высокие

концентрации, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится частично с желчью, создавая там высокие концентрации, период полувыведения составляет 4-8 часов. Тинидазол имеет больший период полувыведения (12-13 часов) и выводится с мочой в неизмененном виде.

В настоящее время метронидазол считается препаратом выбора при лечении анаэробных инфекций различной локализации. Метронидазол хорошо переносится, однако при его применении возможно появление ряда побочных эффектов (нарушение толерантности к алкоголю, полинейропатия, стоматит, металлический вкус во рту, тошнота, лейкопения). У препаратов этой группы выявлена мутагенная активность.

3.20. Производные 8-оксихинолина

• Нитроксолин

Нарушает синтез ДНК в микробной клетке. Обладает широким спектром бактериостатического действия. Применяется при острых инфекциях мочевыводящих путей и для профилактики обострения хронического пиелонефрита. При применении нитроксолина возможно развитие диспептических явлений, аллергических реакций.

3.21. Производные хиноксалина

- Хиноксидин
- Диоксидин

Препараты ингибируют синтез ДНК в микробной клетке. Активны в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, причем антибактериальная активность препаратов повышается в условиях анаэробноза.

Диоксидин не разрешен для парентерального применения и используется только местно для промывания и обработки ран и для промывания полостей.

Хиноксидин применяется при лечении гнойно-воспалительных процессов различной локализации

(пиелонефрит, паранефральный абсцесс, холецистит, абсцесс легких, эмпиема плевры). Хиноксидин противопоказан при беременности и кормлении грудью, надпочечниковой недостаточности. При применении хиноксида в большинстве случаев наблюдается развитие побочных эффектов (тошнота, рвота, головная боль, головокружение, мышечные судороги, реже - сыпь, мышечная слабость), в связи с чем лечение должно проводиться под тщательным контролем врача. Следует также учитывать, что у препаратов этой группы выявлены мутагенные свойства, что ограничивает их применение.

3.22.

Противотуберкулезные средства

- **Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)**
- **Изониазид**
- **Фтивазид**
- **Метазид**
- **Рифампицин**
- **Стрептомицин**
- **Этионамид**
- **Пиразинамид**
- **Протионамид**
- **Этамбутол**
- **Циклосерин**

К противотуберкулезным средствам относятся лекарственные препараты разных химических классов. Всех их объединяет способность подавлять развитие микобактерий туберкулеза и они используются исключительно при этом заболевании (исключение - рифампицин, см. раздел 3.11.).

Пара-аминосалициловая кислота является одним из первых туберкулостатических средств. В настоящее время ее использование заметно снизилось из-за появления большого количества новых, более эффективных лекарственных препаратов.

Изониазид и сходные по химической структуре фтивазид и метазид являются производными изоникотиновой кислоты. Изониазид избирательно действует на микобактерий туберкулеза и практически не действует на другие микроорганизмы. В зависимости от концентрации проявляет бактерицидное или бактериостатическое действие. Изониазид хорошо и быстро

всасывается при приеме внутрь, хорошо распределяется в организме, проникает через гематоэнцефалический барьер. Изониазид метаболизирует в печени путем ацетилирования, причем скорость этого процесса различна у разных лиц, что обусловлено генетически. Выделяют медленных ацетиляторов, у которых период полувыведения изониазида составляет около 3 часов, и быстрых ацетиляторов - в этом случае период полувыведения препарата значительно меньше (около 1 часа). Эти индивидуальные различия в скорости метаболизма необходимо учитывать при дозировании изониазида. В настоящее время изониазид является основным средством при лечении легочного туберкулеза и различных форм внелегочного туберкулеза. Препарат входит практически во все схемы противотуберкулезной терапии, а также используется с профилактической целью у лиц с высоким риском развития заболевания. При применении изониазида возможно развитие побочных эффектов, самым частым является поражение печени (в 15-25%), проявляющееся в увеличении трансаминаз, реже развивается медикаментозный гепатит. Риск развития этого осложнения особенно велик в первые 2 месяца лечения, в связи с чем в этот период необходимо регулярно контролировать функцию печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза). Из других побочных эффектов следует отметить периферическую нейропатию (для профилактики ее развития используют пиридоксин в дозе 10 мг в сутки), психические расстройства, нарушение координации движений, судороги, эпилепсию, неврит зрительного нерва.

Рифампицин действует бактерицидно на микобактерии туберкулеза, и в настоящее время этот препарат, наряду с изониазидом, является средством первого ряда в схемах туберкулостатической терапии. Рифампицин хорошо всасывается при приеме внутрь и достигает высоких концентраций в тканях; препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. Рифампицин метаболизирует в печени с образованием активных метаболитов и выводится с фекалиями (60%) и с мочой (40%) как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. Период полувыведения составляет около 4 часов в начале лечения и уменьшается впоследствии до 2,5 часов, так как рифампицин является индуктором микросомальных ферментов печени и усиливает собственный метаболизм.

Рифампицин хорошо переносится, побочные эффекты, как правило, выражены умеренно. Из серьезных побочных эффектов следует выделить гемолиз, острую почечную недостаточность, гепатит, тромбоцитопению. На фоне лечения рифампицином моча и слюна могут приобретать розовую или красноватую окраску.

Этамбутол действует бактериостатически и менее активен, чем изониазид и рифампицин. Этамбутол хорошо всасывается при приеме внутрь и распределяется в организме, создавая в тканях высокие концентрации; при воспалении мозговых оболочек этамбутол проникает через гематоэнцефалический барьер. Этамбутол выводится, в основном, с мочой, период полувыведения составляет около 5 часов. Препарат обычно хорошо переносится при длительном применении в терапевтических дозах. У 2% больных при применении этамбутола развивается ретробульбарный неврит, проявляющийся в одностороннем или двустороннем снижении остроты зрения, цветной слепоте (на красный и зеленый цвета), центральной скотоме. До назначения этамбутола и регулярно в процессе лечения у больных необходимо контролировать зрение для своевременного выявления этого осложнения. Кроме того, применение этамбутола способствует повышению уровня мочевой кислоты в крови и может провоцировать острый приступ подагры, а также может развиваться периферическая полинейропатия. При применении этамбутола быстро развивается устойчивость микобактерий, в связи с чем препарат не используется в качестве монотерапии, а только в сочетании с другими противотуберкулезными средствами (как правило, изониазидом и/или рифампицином).

Этионамид, протионамид и пиразинамид являются производными никотинамида. Первые два препарата чаще вызывают желудочно-кишечные побочные реакции, в связи с чем в большинстве случаев предпочтение отдается пиразинамиду. Последний обладает бактерицидным действием высоко активен в кислой среде, хорошо проникает в клетки организма. Пиразинамид хорошо всасывается при приеме внутрь, создавая в крови и тканях высокие концентрации, проникает через гематоэнцефалический барьер. Препарат метаболизирует в печени и выводится в виде метаболитов с мочой и фекалиями; период полувыведения

составляет около 9 часов. Пиразинамид не рекомендуется применять у больных с нарушенной функцией почек. При применении пиразинамида могут развиваться побочные реакции: повышение концентраций мочевой кислоты в крови, артралгии, острый приступ подагры, медикаментозный гепатит. Пиразинамид часто включается в схемы терапии туберкулеза, как правило, в кратковременном режиме (2 месяца). При применении пиразинамида необходимо регулярно контролировать функцию печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза) и концентрации в крови мочевой кислоты.

Аминогликозидный антибиотик **стрептомицин** обладает бактерицидным действием на внеклеточно расположенные микобактерии туберкулеза и не действует на внутриклеточные бактерии. В связи с высокой токсичностью (поражение почек и слуха) в настоящее время применяется значительно реже, в основном краткосрочно в начале лечения (до 2 месяцев) и в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Лечение туберкулеза представляет непростую задачу в связи с особенностью строения и развития микобактерии, бактериостатическим характером действия многих противотуберкулезных препаратов, быстрым развитием резистентности микроорганизмов. Современные схемы лечения подразумевают длительные курсы терапии с одновременным применением двух или более лекарственных средств и периодическую смену препаратов. В последние годы у ряда противобактериальных средств выявлена активность в отношении микобактерии туберкулеза, в частности, у некоторых фторхинолонов -офлоксацина, а также ципрофлоксацина и ломефлоксацина. Однако место этих препаратов в комплексной терапии туберкулеза в настоящее время не ясно и требуются дальнейшие клинические исследования.

4. Дозирование основных химиотерапевтических

средств

Дозирование основных химиотерапевтических средств, используемых для лечения бактериальных инфекций представлено в табл.2.

Название препарата (непатентованное)	Путь введения	Суточные дозы	Кратность приема или
---	---------------	---------------	----------------------

		Легкая и умеренная инфекция	Тяжелая инфекция	
1	2	3	4	5
I. Пенициллины				
1. Природные пенициллины				
Бензилпенициллин (пенициллин G)	в/в, в/м	4-6 млн ЕД	15-30 млн ЕД	4-6
Феноксиметилпенициллин (пенициллин V)	внутри	2-4 млн ЕД	-	4
2 Полусинтетические пенициллины				
2.1. Пенициллины, устойчивые к пенициллиназе				
Метициллин	в/в, в/м	4-8 г	10-12 г	4-6
Оксациллин	Внутри	2-4 г	-	4
	в/в, в/м	4-6 г	9-12 г	4-6
Клоксациллин	Внутри	1-2 г	-	4
Диклоксациллин	Внутри	1-2 г	-	4
Флуклоксациллин	Внутри	1-2 г	-	4
	в/в	2-4 г	8-12 г	4-6
2.2. Аминопенициллины				
Ампициллин	Внутри	2-4 г	6-8 г	4
	в/в, в/м	2-4 г	6-8 г	4
Амоксициллин	Внутри	0,75-1,5 г	2-3 г	3
Бакампициллин	Внутри	1,6-2,4 г	-	2-3
Пивампициллин	Внутри	1,35-1,8 г	-	2-3
2.3. Карбоксипенициллины				
Карбенициллин	в/в, в/м	16-20 г	24-30 г	4-6
Тикарциллин	в/в, в/м	12-16 г	20-24 г	4-6
2.4. Уреидопенициллины				
Азлоциллин	в/в, в/м	8 г	16-20 г	4
Мезлоциллин	в/в	6-9 г	12-15 г	3-4
Пиперациллин	в/в	6-8 г	12-16 г	3-4
2.5. Комбинированные препараты , содержащие ингибиторы бета-лактамаз				
Ампициллин/Сульбактам	в/в, в/м	6 г	12 г	4
Амоксициллин / Клавулановая кислота	внутри	0,975-1,875 г	-	3
	в/в	3,6-4,8 г	6,6-8,8 г	3
Тикарциллин / Клавулановая кислота				
	в/в	12,4 г	18,6 г	4-6
Пиперациллин/Тазобактам	в/в	6 г / 1,5 г	12-16 г / 1,5-2 г	3-4
II. Цефалоспорины				
I поколение				
Цефалотин	в/в, в/м	4-6 г	8-12 г	4-6
Цефазолин	в/в, в/м	1-3 г	4-6 г	3-4
Цефалоридин	в/в, в/м	1-3 г	4-6 г	3-4
Цефепирин	в/в, в/м	2-4 г	8-12 г	4-6
Цефрадин	в/в, в/м	2-4 г	6-8 г	4
	внутри	1-2 г	3-4 г	4
Цефалексин	внутри	1-2 г	3-4 г	4
II поколение				
Цефамандол	в/в, в/м	2-4 г	8-12 г	4
Цефуросим	в/в, в/м	2,25-4,5 г	9г	3
Цефуросим аксетил	внутри	0,5-1 г	1,5-2 г	2
Цефаклор	внутри	0,75-1,5 г	2-4 г	3
Цефокситин	в/в, в/м	3-6 г	8-12 г	3-4
Цефметазол	в/в	4 г	6-8 г	3-4
Цефотстан	в/в, в/м	2-4 г	8-12 г	2-3
III поколение				

Цефотаксим	в/в, в/м	3-4 г	6-8 г	2-3
Цефтизоксим	в/в, в/м	2-6 г	9-12 г	2-3
Цефоперазон	в/в, в/м	2-4 г	8-12 г	2-3
Цефтазидим	в/в, в/м	2-3 г	4-6 г	2-3
Цефтриаксон	в/в, в/м	1-2 г	4г	1-2
Цефодизим	в/в, в/м	1-2 г	2-4 г	1-2
Моксалактам	в/в, в/м	3-4 г	6-12 г	3-2
Лоракарбеф	внутри	0,4-0,8 г	-	2
Цефиксим	внутри	0,4 г	-	1-2
Цефтибутон	внутри	0,4 г	-	1-2
Цефподоксим проксетил	внутри	0,2-0,4 г	0,8 г	2
Цефетамет пивоксил	внутри	1 г	2г	2
IV поколение				
Цефпиром	в/в	2г	4г	2
Цефепим	в/в	2г	4г	2
III. Другие бета-лактамы антибиотики				
1. Карбапенемы				
Имепенем/Циластатин	в/в	1,5-2 г	3-4 г	3-4
Меропенем	в/в	1,5 г	3г	3
2. Монобактамы				
Азтреонам	в/в, в/м	2-4 г	3-4 г	3-4
IV. Аминогликозиды				
Стрептомицин	в/м	0,5-1 г	-	1-2
Канамицин	в/м	1 г	1,5 г	2-3
Гентамицин	в/в, в/м	160мг	240мг	2-3*
Сизомицин	в/в, в/м	3 мг/кг	5 мг/кг	3
Тобрамицин	в/в, в/м	160мг	240мг	2-3*
Нетилмицин	в/в, в/м	0,2-0,3 г	0,4 г	2-3*
Амикацин	в/в, в/м	0,9-1,2 г	0,9-1,2 г	2-3*
V. Тетрациклины				
Тетрациклин	внутри	1-2 г	3-4 г	4
Ролитетрациклин	в/в	0,5 г	1 г	2
Окситетрациклин	в/в	0,5 г	1 г	2
Метациклин	внутри	0,6 г	-	2-4
Доксициклин в/в, внутри		0,1 г	0,2 г	1-2
Миноциклин в/в, внутри		0,1 г	0,2 г	2
VI. Макролиды				
Эритромицин	в/в	2г	4г	4
	внутри	2-4 г	-	4
Рокситромицин	внутри	0,3 г	-	1-2
Азитромицин	внутри	0,25-0,5 г	-	1
Кларитромицин	в/в	0,5 г	1 г	2
	внутри	0,5-1 г	-	2
Джозамицин	внутри	1-2 г	-	4
Спирамицин	в/в	4,5 млн МЕ	9 млн МЕ	3
	внутри	6-9 млн МЕ	-	2-3
Мидекамицин	внутри	1,2 г	-	3
VII. Линкозамины				
Линкомицин	в/в	0,9-1,8 г	2,4 г	3-4
	внутри	1,5-2 г	-	3-4
Клиндамицин	в/в, в/м	1,8-2,4 г	2,7 г	3-4
	внутри	0,6-1,2 г	1,8 г	4
VIII. Гликопептиды				

Ванкомицин	в/в	1,5-2 г	3 г	3-4
	внутри	0,5 г	1-2 г	4
Тейкопланин	в/в, в/м	0,2-0,4 г	0,4 г	1

IX. Антибиотики разных групп

Фузидиевая кислота	в/в	1,5 г	2г	2-3
	внутри	1,5-3 г	-	3
Хлорамфеникол	в/в	2г	4г	4
	внутри	1-2 г	-	4
Рифампицин	в/в	1-2 г	3-4 г	2
	в/м	0,5-1 г	1,5-2 г	2
	внутри	0,45-0,9 г	-	2-3
Полимиксин	в/в, в/м	1,5-2 мг/кг	2,5 мг/кг	3-4
Колистин	в/в	1,5-3 мг/кг	4-5 мг/кг	4
Спектиномицин	в/м	2г	4г	1-2

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

X. Хинолоны

Налидиксовая кислота	внутри	4г	-	4
Пипемидиевая кислота	внутри	0,8 г	-	2
Оксолиновая кислота	внутри	1,5-2 г	-	3-4

XI. Фторхинолоны

Ципрофлоксацин	в/в	0,4 г	0,8 г	2
	внутри	0,5-1 г	1,5 г	2
Офлоксацин	в/в, внутри	0,4 г	0,8 г	2
Пефлоксацин	в/в, внутри	0,8 г	0,8 г	2
Норфлоксацин	внутри	0,8 г		2
Эноксацин	внутри	0,4 г	0,8 г	2
Ломефлоксацин	внутри	0,5 г	1 г	1-2
Спарфлоксацин	внутри	0,3 г	0,6 г	1
Флероксацин	в/в		0,4 г	1
	внутри	0,2-0,4 г	0,4 г	1

XII. Сульфаниламиды

Сульфадиазин	внутри	4-6 г	-	4
Сульфадимедин	внутри	2-4 г	-	4
Сульфадиметоксин	внутри	1г	-	2
Сульфален	внутри	0,2 г	-	1
Сульфаметоксазол	внутри	2г	-	2

XIII. Нитрофураны

Нитрофурантоин	в/в,внутри	0,2-0,4 г	7 мг/кг	4
Фурагин	внутри	0,15-0,3 г	-	3
Фуразолидон	внутри	0,4-0,6 г	~	4

XIV. Нитроимидазолы

Метронидазол	в/в	1-1,5 г	30 мг/кг	3-4
	внутри	0,8-1,8 г	2,25 г	2-4
Тинидазол	внутри	2г	~	2-4

XV. Другие антибактериальные средства

Триметоприм	внутри	0,16-0,32 г	-	2
Ко-тримоксазол (триметоприм/ сульфаметоксазол)	в/в	8-12 /40-60 мг	16-20 / 80-100 мг	2-4
	внутри	0,96 г	1,92 г	2
Сульфатон (триметоприм/ сульфамонетоксин)	внутри	0,2-0,4 г / 0,5-1 г	0,4 г / 2 г	2
Нитроксолин	внутри	0,2-0,4 г		4
Хиноксидин	внутри	0,75 г 1 г		3-4

XVI. Противотуберкулезные средства

Изониазид	внутрь	5-10 мг/кг (макс. 0,6 г) или 15 мг/кг		1 2 раза/не
Фтивазид	внутрь	1-1,5 г		2-3
Метазид	внутрь	1-2 г		2
Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)	внутрь	9-12 г		2-4
Пиразинамид	внутрь	15-40 мг/кг (макс. 3 г) или 50-70 мг/кг		1 2 раза/не
Этионамид	внутрь	0,5-1 г		2
Протионамид	внутрь	1-2 г		2-3
Этамбутол	внутрь	25 мг/кг		1
Циклосерин	внутрь	0,5-1 г		2

XVII. Противогрибковые средства

Нистатин	внутрь	1,5-3 млн ЕД		3-4
Леворин	внутрь	1-1,5 млн ЕД		2-3
Амфотерицин В	в/в	0,1-0,6 мг/кг	1 мг/кг	1
Флуцитозин	внутрь	150 мг/кг		4
Кетоконазол	внутрь	0,2-0,4 г	1-1,2г	1
Миконазол	внутрь	1,8-3,6 г		
Флуконазол	в/в, внутрь	0,2 г*	0,4 г	1

Примечания к таблице:

1. Гентамицин – имеются данные о возможности однократного введения суточной дозы
2. Доксциклин, миноциклин – в некоторых схемах рекомендуется удвоенная доза в первый день лечения
3. Азитромицин – в первый день лечения применяется двойная доза препарата
4. Тейкопланин – первая доза составляет 400-800 мг, при тяжелых инфекциях – 800 мг
5. Сульфадимедин – в первый день доза составляет 2 г
6. Сульфален – в первый день доза составляет 1 г
7. К противотуберкулезным средствам относятся также аминогликозидный антибиотик стрептомицин и рифампицин
8. Изониазид – у медленных ацетиляторов максимальная суточная доза не должна превышать 0,2 г.

**Побочные эффекты
антибактериальных
средств**

Антибактериальны е средства	П о б о ч						
	АР	НефТ	ИСН	ГТ	ЖКТ	ПМК	ОТ
Бензилпенициллин	***	0	*	0	0	0	0
Метициллин, оксациллин	**	0	**	**	**	0	0
Аминопенициллины	**	0	*	0	***	*	0
Карбоксипенициллины	**	0	0	0	**	*	0
Уреидопенициллины	**	0	0	0	**	*	0
Цефалоспорины 1 пок	**	*, @	0	0	**		0
Цефалоспорины 2 пок	**	0	0	0	0	0	0
Цефалоспорины 3 пок	**	0	0	0	0	0	0
Карбапенемы	**	0	0	0	**	*	0
Монобактамы	**	0	0	**	**	0	0

Аминогликозиды	*	***, !	0	0	0	*	***, !
Макролиды	*	0	0	** , ~	**	*	0
Тетрациклины	*	**	0	**	***	*	0
Хлорамфеникол	0	0	0	0	**	*	0
Полимиксины	0	***, !	0	0	0	0	0
Линкозамин	***	0	0	**	***	**	0
Ванкомицин	**	**	0	0	*	*	** , !
Рифампицин	*	*	0	**	**	0	0
Сульфаниламиды	***	0	0	**	***	0	0
Ко-тримоксазол	***	*	0	*	**	0	0
Фторхинолоны	*	0	0	0	**	0	0
Нитрофураны	**	0	0	** , !	***	0	0
Метронидазол	0	0	0	0	**	**	0

Сокращения:

АР - аллергические реакции

НефТ – нефротоксичность **ИСН**

– интерстициальный нефрит

Нейт – нейротоксичность

ЖКТ – желудочно-кишечные (диспепсия, дисбактериоз, диарея) **ПМК** – псевдомембранозный колит

КТ – кровоточивость **НП** – нейropения, агранулоцитоз **АА** - апластическая анемия **Гем** – гемолиз **Флеб** – флебиты

НТА - нарушение толерантности к алкоголю **ФЧ** – фоточувствительность **ОТ** – ототоксичность

ЭЛН - электролитные нарушения (гипокалиемия, гипернатриемия)

! - опасные

0 - не наблюдаются

* - до 1%, возможные и редкие

** - 1-5%, характерные и нечастые

*** - более 5% , характерные и частые

- характерно для цефалоспоринов, имеющих в структуре N-метилтиотетразольное кольцо (цефамандол, цефметазол, цефотетан, цефоперазон,

моксалактам)

- при
комбинированном применении с
антикоагулянтами

@ - при монотерапии
не наблюдается, может быть при
сочетании с аминогликозидами

~ - характерные для
эритромицин эстолата

5.1. Аллергические реакции

Аллергические реакции или реакции гиперчувствительности встречаются при применении любых антибактериальных препаратов, но наиболее часто наблюдаются на фоне лечения бета-лактамами антибиотиками и сульфаниламидами. Эти побочные эффекты не связаны с фармакологическими эффектами лекарств и не зависят от дозы лекарственного средства. Для этих реакций характерно их обязательное возникновение вновь после повторного назначения антибактериального средства, их вызвавшего, или близкого по химической структуре, причем в этом случае латентный период, как правило, короче, а симптоматика более выражена.

По скорости возникновения выделяют немедленные, быстрые и отсроченные реакции, по тяжести - тяжелые или опасные для жизни и умеренные.

А.
Н
ем
ед
ле
нн
ы
е
ре
ак
ци
и
(
о
30
м
ин
у
т)
Тя

ж
ел
ы
е:

анафилактический шок,
ангионевротический отек (отек
Квинке),
бронхоспазм.

У
ме
ре
нн
ы
е:

крапивница.

Б
.

Б
ы
с
т
р
ы
е

р
е
а
к
ц
и
и

(
1
-
4
8

ч
а
с
о
в
)

Т
я
ж
е
л
ы
е
:

ангионевротический отек (отек
Квинке),
бронхоспазм.

х
о
с
п
а
з
м

У
м
е
р
е
н
н
ы
е
:

крапивница,
кожный зуд,
эритема,
ринит.

В
.

О
т
с
р
о
ч
е
н
н
ы
е

р
е
а
к
ц
и
и

(
>
4
8

ч
а
с
о
в
)

У
м
е
р
е
н

н
ы
е
:

крапивница,
полиморфная сыпь,
эритема,
артрит,
гемолитическая анемия,
эозинофилия,
тромбоцитопения,
лейкопения,
агранулоцитоз,

и
н
т
е
р
с
т
и
ц
и
а
л
ь
н
ы
й

н
е
ф
р
и
т
,

в
а
с
к
у
л
и
т
,
в
о
л
ч
а
н
о
ч
н
о
п
о
д
о
б
н

ы
й

с
и
н
д
р
о
м
,

л
и
х
о
р
а
д
к
а
.

Лечение аллергических реакций

А. Немедленная отмена антибактериального препарата вне зависимости от тяжести реакции.

Не разрешается повторное введение этого же препарата после ликвидации симптомов. При развитии тяжелых реакций не допускается также последующее назначение сходных по химической структуре соединений (например, при реакции на пенициллин не следует назначать другие антибиотики с беталактамной структурой - полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы). При умеренных реакциях допускается в случае крайней необходимости введение сходных препаратов, однако необходимо помнить о возможности перекрестной аллергии: например, частота развития аллергических реакций при применении цефалоспоринов составляет около 2%, однако у больных с гиперчувствительностью к пенициллину риск аллергических реакций увеличивается до 10%. В случае возможности перекрестной аллергии первое введение антибактериального препарата следует проводить только в условиях, гарантирующих оказание неотложной помощи; наблюдение за пациентами должно быть не менее 2 часов.

Б. При развитии анафилактического шока неотложно вводят в/в преднизолон,

симпатомиметики, солевые растворы, противоаллергические средства, переводят больного в отделение интенсивной терапии. При развитии ангионевротического отека дополнительно к указанным мероприятиям вводят в/в **фуросемид**.

5.2. Нефротоксичность

Антибактериальные средства, вызывающие поражение почек:

Наиболее опасны	Менее опасны*
<ul style="list-style-type: none"> • Аминогликозиды • Полимиксины • Ванкомицин 	<ul style="list-style-type: none"> • Цефалоспорины I поколения (цефопин > цефалотин > цефазолин) • Тетрациклины • Рифампицин • Ко-тримоксазол

* Данные антибактериальные средства, как правило, не ухудшают функцию почек при монотерапии; риск этого осложнения возрастает при сочетанном их назначении с аминогликозидами, также возможно прогрессирование ХПН на фоне уже имеющейся почечной патологии.

Симптомы:

- повышение мочевины, креатинина;
- протеинурия;
- олигурия.

Предрасполагающие факторы:

- возраст > 60 лет (особенно у женщин);
 - заболевания почек;
 - заболевания печени;
 - гипотензия;
 - уменьшение диуреза (гиповолемия);
 - аминогликозиды + ванкомицин (+ цефалоспорины I поколения);
 - аминогликозиды + тиазидные диуретики;
 - предшествующее лечение аминогликозидами.
- #### Профилактика:
- коррекция гиповолемии;
 - увеличение почечного кровотока;
 - лечение сердечной недостаточности;
 - терапевтический мониторинг;
 - контроль диуреза (не менее 1 л в сутки);
 - коррекция режима дозирования (масса тела, функция почек);
 - введение суточной дозы аминогликозидов 1 раз в день;
 - короткий курс лечения.

5.3. Интерстициальный нефрит

Полусинтетические пенициллины (наиболее часто метициллин) Симптомы:

- гематурия;
- протеинурия;
- лихорадка;
- сыпь;
- эозинофилия в крови и моче;
- нарушение функции

почек (в 50% осложнений).

Предрасполагающие факторы:

- предшествующая

нефропатия.

Лечение:

- Отмена антибиотика;
- Преднизолон (40-60 мг).

5.4. Гепатотоксичность антибактериальных средств

Антибактериальные средства, обладающие гепатотоксическим действием (в порядке уменьшения):

- противотуберкулезные средства,
- оксациллин, метициллин,
- азтреонам,
- тетрациклины,
- линкозамини,
- сульфаниламиды,
- ко-тримоксазол.

Холестаз:

Клинические

признаки:

- частые (увеличение показателей):
щелочной
фосфатазы
гамма-ГТ
билирубина
(прямой >
непрямой)
холестерина
- редкие

кожный зуд
желтуха
темная моча

Гепатит

(гибель клеток):

Клинические

признаки:

- частые (увеличение показателей):
трансаминаз
(АЛТ > АСТ)
билирубина(пря

- редкие мой, не прямой)
 - увеличение печени
 - боли в печени
 - лихорадка

При длительном (более 1 недели) применении антибактериальных средств

с гепатотоксическим действием необходимо регулярно (1 раз в неделю)

контролировать функцию печени (АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза).

5.5. Желудочно-кишечные реакции

Наблюдаются с различной частотой при применении практически всех антибактериальных средств, главным образом при приеме препарата внутрь. Частота развития этих побочных эффектов зависит не только от химической структуры препарата, но и от лекарственной формы, поэтому выраженность побочных эффектов может различаться даже у одного и того же лекарственного средства, но изготовленными разными производителями. Наиболее частые желудочно-кишечные побочные эффекты - тошнота, рвота, диарея. Могут также наблюдаться и другие симптомы: стоматит, глоссит, эзофагит (тетрациклины), анорексия, металлический вкус во рту (метронидазол), боли в животе (флуконазол, кетоконазол). Наиболее серьезным побочным эффектом является псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*.

5.5.1. Псевдомембранозный колит

Этиологический фактор:

- *Clostridium difficile*.

Симптомы:

- диарея (4-6 раз в сутки и более);
- крованистый стул;
- схваткообразные боли в животе;
- лихорадка (39-40°C);
- лейкоцитоз.

Симптоматика появляется на фоне

антибактериальной терапии или в течение 4-6 недель после ее окончания; наиболее часто данное осложнение развивается у больных, находящихся в стационаре, и у пожилых больных.

Антибактериальные препараты, приводящие к развитию диареи, вызванной *C. difficile*:

- Наиболее часто:

Линкомицин

Клиндамицин

Ампициллин

- Реже:

Цефалоспорины

Аминогликозиды

Метронидазол

Тетрациклины

Фторхинолоны

Осложнения:

- перфорация толстой кишки;
- электролитные нарушения;
- дегидратация;
- гипоальбуминемия;
- отеки, анасарка;
- полиартрит (редко).

Лечение:

- Отмена антибиотика.
- Ванкомицин внутрь в дозе 125 мг 4 раза в день в течение 7 дней или
- Метронидазол в дозе 250 мг 4 раза в день в течение 7-10 дней.
- Холестирамин в дозе 4 г 4 раза в день (не назначать одновременно с ванкомицином !).
- Парентеральное введение коллоидных и кристаллоидных растворов.
- Контроль и восстановление электролитного баланса.

5.6. Ототоксичность

- Аминогликозиды;
- Ванкомицин.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Слуховые расстройства:

снижение слуха - 2-12%,

глухота - <0,5%

Вестибулярные расстройства (1-3%):

тошнота, рвота, головокружение, неустойчивая походка, нистагм

Факторы риска:

- почечная недостаточность;
- пожилой возраст;
- сочетанное применение аминогликозидов и петлевых диуретиков (этакриновая кислота, в меньшей степени фуросемид).

Лечение:

- Отмена антибиотика.

5.7. Нейротоксичность

Нарушение зрения:

- азтреонам
- изониазид
- хлорамфеникол
- этамбутол
-

этионамид

Нарушение вкуса:

- ампициллин
- амфотерицин В
- метронидазол
- тетрациклин
- цефамандол
- этамбутол
- этионамид

Судороги:

- азтреонам
- имипенем
- метронидазол
- налидиксовая кислота
- пенициллины (в больших дозах)
- пиперациллин
- фторхинолоны (у пожилых больных или в сочетании с теофиллином)

Галлюцинации:

- изониазид
- гентамицин
- хлорамфеникол
- циклосерин
- налидиксовая кислота
- тобрамицин
- ципрофлоксацин
- этионамид

Парестезии:

- колистин
- полимиксин В
- стрептомицин
- хлорамфеникол

Периферическая нейропатия:

- изониазид
- метронидазол
- нитрофурантоин
- хлорамфеникол
- этамбутол

5.8. Геморрагический синдром

- Цефалоспорины II-III поколения, имеющие в своей структуре N-метил - тиотетразольное кольцо (цефамандол,

цефметазол, цефотетан, цефоперазон, моксалактам).

- Антисинегнойные пенициллины (карбенициллин > тикарциллин > урсидопенициллины).

- Метронидазол (в комбинации с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда).

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Цефалоспорины	Антисинегнойные пенициллины	Метронидазол
Нарушение всасывания витамина К в кишечнике	Нарушение функции мембран тромбоцитов	Вытеснение кумариновых антикоагулянтов из связи с альбуминами

СПОСОБСТВУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Пожилрой возраст Недостаточное питание Почечная недостаточность Цирроз печени Злокачественные опухоли	Операции Почечная недостаточность	Гипоальбуминемия Цирроз печени Почечная недостаточность
---	--------------------------------------	---

ПРОФИЛАКТИКА

Назначение витамина К Контроль протромбинового времени	Контроль времени кровотечения и функции тромбоцитов	Контроль протромбинового времени
---	---	----------------------------------

5.9.

Нейтропения/агранулоцитоз

Единичные случаи нейтропении вплоть до развития агранулоцитоза описаны на фоне применения карбоксипенициллинов, уреидопенициллинов, нитрофуранов, сульфаниламидов, рифампицина, несколько чаще - при применении хлорамфеникола. С целью быстрого выявления нейтропении при длительном (более 1 недели) применении указанных препаратов необходимо регулярно контролировать количество лейкоцитов и гранулоцитов в крови.

5.10. **Апластическая анемия**

Наиболее часто наблюдается при применении хлорамфеникола, реже -

сульфаниламидных препаратов. Характеризуется нарушением функции костного мозга и проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией.

5.11. Гемолиз

Может развиваться при применении различных антибактериальных препаратов. По механизму развития различают аутоиммунный гемолиз и гемолиз вследствие наследственного дефицита в эритроцитах глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6-ФДГ).

	ИММУННЫЙ ГЕМОЛИЗ	ДЕФИЦИТ Г6-ФДГ
Препараты:	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, ко-тримоксазол, триметоприм	Сульфаниламиды, нитрофураны, налидиксовая кислота, нитроксолин, ко-тримоксазол, рифампицин, ПАСК, изониазид, фторхинолоны.
Диагностика:	Пробы Кумбса	Определение содержания Г6-ФДГ в эритроцитах
Клинические признаки гемолиза (общие):	Ретикулоцитоз, увеличение в крови неконъюгированного билирубина, увеличение селезенки	
Лечение:	Отмена препарата, преднизолон	Отмена препарата, антиоксиданты (токоферола ацетат)

12. Флебиты

Могут развиваться при внутривенном применении практически всех антибактериальных средств, особенно часто при применении монобактамов, тетрациклинов, ванкомицина, полимиксина, цефалоспоринов.

Лечение симптоматическое.

5.13. Нарушение толерантности к алкоголю

Развивается при применении мстронидазола, хлорамфеникола и цефалоспоринов II-III поколений, имеющих в своей структуре метилтиотетразольное кольцо: цефамандол, цефоперазон, цефотетан, цефменоксим, моксалактам

(латамоксеф), цефметазол.

Проявляется дисульфирамподобными реакциями при одновременном употреблении алкоголя (тошнота, рвота, головокружение, головная боль, тремор, гипотензия, погливость).

Рекомендуется предупреждать больных при назначении указанных антибактериальных препаратов об исключении алкоголя.

5.14.

Фоточувствительность

Повышенная чувствительность к солнечному облучению может наблюдаться при применении фторхинолонов, реже тетрациклинов, сульфаниламидов и проявляется потемнением кожных покровов на открытых участках тела, быстрым развитием загара, выраженными ожогами кожи. При применении указанных препаратов больным следует рекомендовать избегать находиться под прямыми солнечными лучами, особенно без одежды. В этот период также следует исключить физиотерапевтические процедуры.

5.15. Электролитные нарушения

Гипернатриемия может развиваться при применении карбоксипенициллинов и в меньшей степени уреидопенициллинов в связи с тем, что инъекционные формы этих препаратов содержат достаточное количество натрия:

- тикарциллин - 5.2 мэкв в 1 г,
- карбенициллин - 4.7 мэкв в 1 г,
- азлоциллин - 2.17 мэкв в 1 г,
- пиперациллин - 1.98 мэкв в 1 г,
- мезлоциллин - 1.85 мэкв в 1 г

Наряду с этим, указанные препараты (карбоксипенициллины в большей степени) могут приводить к развитию гипокалиемии (также амфотерицин В). Данное осложнение особенно опасно у больных пожилого возраста, а также у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При назначении этих препаратов указанным больным

следует контролировать функцию сердца, ЭКГ и концентрации калия и натрия в крови; также следует назначить диуретические средства и препараты калия.

6. Взаимодействие антибактериальных средств

6.1. Сочетание антибактериальных средств с лекарственными препаратами других групп

В некоторых случаях антимикробная терапия назначается больным, получающим другие лекарственные средства, особенно у больных пожилого возраста. Следует учитывать возможные нежелательные эффекты этих комбинаций (табл. 4).

Таблица 4
Нежелательные эффекты взаимодействия антибактериальных препаратов и других лекарственных средств

Антибактериальные средства (А)	Другие средства (Б)	Эффект
Ампициллин, амоксициллин	Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта Б
Аминогликозиды	Петлевые диуретики (этакриновая кислота, буметанид, фуросемид); Нестероидные Противовоспалительные Средства	Усиление ототоксичности АиБ Усиление нефротоксических эффектов А
Доксициклин	Фенобарбитал	Ослабление эффекта А
Доксициклин, тетрациклин	Соли магния, алюминия, висмута и железа	Снижение всасывания А
Тетрациклин	Соли кальция, цинка; Дигоксин Инсулин	Снижение всасывания А Увеличение токсичности А Усиление эффекта Б
Ко-тримоксазол	Непрямые антикоагулянты; Гипогликемические средства	Усиление эффекта Б Усиление эффекта Б
Клиндамицин, линкомицин, эритромицин	Теофиллин	Увеличение концентраций Б, судороги
Эритромицин	Карбамазепин	Увеличение концентраций Б, нистагм, атаксия
Нитрофураны	Антациды	Снижение всасывания А
Сульфаниламиды	Ингибиторы MAO	Усиление токсических эффектов А
	Непрямые антикоагулянты; Гипогликемические средства	Кровоточивость Гипогликемия
Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин	Антациды, сукральфат	Снижение всасывания А
Ципрофлоксацин,	Теофиллин	Увеличение концентраций

пепфлоксацин, эноксацин		Б
Хлорамфеникол	Соли железа, витамин В 12	Снижение эффективности Б
Хлорамфеникол	Гипогликемические средства - производные сульфонилмочвины	Увеличение эффекта Б, гипогликемия

6.2. Несовместимость антибактериальных средств в

инфузионных растворах (табл. 5)

**Таблица 5 Несовместимость
лекарственных средств в
инфузионных растворах**

Антибактериальные средства	Инфузионные растворы и препараты
Азтреонам	Натрия карбонат; аминогликозиды
Амфотерицин В	Электролитные растворы; пенициллин, антигистаминные кортикостероиды
Ампициллин	Кортизон
Гентамицин	Пенициллины, цефалоспорины
Имипенем	Лактат; аминогликозиды
Нитрофурантоин	Рингера раствор, кальция хлорид, натрия бикарбонат
Пенициллин G	Витамины гр. В + витамин С, гепарин, амфотерицин В, аминогли козиды
Пиперациллин	Натрия бикарбонат
Тетрациклин	Рингера раствор, натрия бикарбонат; гепарин, витамины эритромицин
Цефалотин	Рингера раствор, кальция глюконат, кальция хлорид
Цефалоспорины	Натрия бикарбонат; аминогликозиды

Часть 3

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Успехи фармацевтической науки и промышленности позволили в последние годы внедрить в клиническую практику большое количество новых антибактериальных препаратов основных фармакологических групп с улучшенными антимикробными свойствами (цефалоспорины III-IV поколений, макролиды/азалиды, аминогликозиды III поколения, комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз); также появились новые классы

противомикробных средств - карбапенемы, монобактамы, фторхинолоны. В настоящее время в распоряжении клиницистов имеется большое количество различных антибактериальных средств, поэтому наиболее важной является задача правильного выбора оптимального лекарственного препарата. Подходы к эффективной и безопасной антибиотикотерапии должны быть основаны на учете многих факторов, которые сформулированы в основных принципах антибактериальной терапии.

ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- Наличие показаний для назначения антибактериального средства.
- Установление причин, препятствующих проведению эффективной антибактериальной терапии.
- Идентификация микроорганизмов, вызвавших инфекционное заболевание, определение чувствительности микробов к препаратам.
- Выбор оптимальных схем лечения с учетом локализации инфекционного процесса (эмпирическая терапия) или вида патогенного микроорганизма (целенаправленная терапия).
- Выбор антибактериального средства с учетом особенностей заболевания, больного (макроорганизма) и клинической фармакологии препаратов.
- Рациональная комбинация антибактериальных средств.
- Определение оптимального способа введения лекарственного препарата.
- Определение адекватной дозы лекарственного препарата.
- Осуществление адекватного контроля в процессе лечения.
- Определение оптимальной продолжительности антибактериальной терапии.

1. Показания к назначению

антибактериальных средств

1.1. Общая и местная симптоматика инфекций

Показанием к назначению антибактериальных средств является локализованная или генерализованная бактериальная инфекция. Благоприятное влияние химиотерапии на заболеваемость и смертность при инфекциях и на эпидемиологический процесс - это установленный факт.

Вирусная инфекция не требует антибактериальной терапии. Признаками бактериальной инфекции являются общие или местные симптомы.

1.1.1. Общие симптомы инфекции: острое начало, лихорадка, ознобы, потливость, интоксикация, слабость, нарушение функции кишечника, миалгии, фотофобия, лимфаденопатия, спленомегалия, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле, лимфопения, увеличение СОЭ.

Все указанные симптомы не являются строго специфичными для инфекционного процесса и могут наблюдаться при других заболеваниях неинфекционной природы. Так, лихорадка (с ознобом или без) характерна для системных васкулитов, системной красной волчанки, лимфогранулематоза, злокачественных опухолей или может быть следствием медикаментозной терапии; лимфаденопатия может наблюдаться при различных гематологических и онкологических заболеваниях.

В то же время у некоторых больных, например, пожилых и старческого возраста, инфекция, даже тяжелая, может протекать без лихорадки и изменений в периферической крови, а проявляться иной симптоматикой (нарушением функции центральной нервной системы, дыхательной недостаточностью, прогрессированием сердечной недостаточности, анемией и

др.).

1.1.2. Местные симптомы инфекции: фарингит/тонзиллит, кашель, дизурия, артралгии, диарея и др.; кроме того может наблюдаться локализованная болезненность, припухлость и/или гиперемия.

1.2. Диагностика инфекционного процесса

До назначения антибактериальной терапии требуется тщательное обследование больного для уточнения наличия бактериальной инфекции. Не следует назначать антибактериальные средства до уточнения диагноза за исключением неотложных ситуаций, когда у тяжелых больных антибактериальная терапия может назначаться только при подозрении на бактериальную инфекцию. Преждевременное или необоснованное назначение антибактериальных средств является ошибочной тактикой, так как эти препараты потенциально опасны, дорогостоящи и могут способствовать селекции устойчивых штаммов микроорганизмов.

Не следует назначать антибактериальные средства при неугнеченной лихорадке, за исключением сложных диагностических случаев.

Антибактериальные средства не следует назначать в качестве жаропонижающих или диагностических средств!

1.3. Профилактическое применение антибактериальных средств

В некоторых ситуациях антибактериальные средства назначаются при отсутствии инфекционного процесса, но при наличии высокого риска его

возникновения, т.е. профилактически. В настоящее время профилактическое применение антибактериальных средств ограничено определенными клиническими ситуациями:

- оперативные вмешательства у больных с высоким риском развития инфекционного эндокардита (врожденные, приобретенные или оперированные пороки сердца, пролапс митрального клапана с регургитацией, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) или других инфекционных осложнений (первичный и вторичный иммунодефицит);
- оперативные вмешательства в высококонтаминированных областях (толстая кишка, малый таз);
- предупреждение сепсиса у больных с агранулоцитозом;
- предупреждение рецидивов и повторных инфекций у больных с хроническим пиелонефритом;
- предупреждение инфекции (в основном кишечной) в эпидемиологически неблагоприятных регионах.

2. Причины, препятствующие эффективной антибактериальной

терапии

Иногда антибактериальные средства могут не оказывать клинического эффекта, хотя результаты бактериологического исследования показали хорошую чувствительность выделенного патогенного микроорганизма к выбранному препарату. Причиной может быть недостаточно хорошее проникновение антибактериальных средств в ткани и клетки, снижение их активности при наличии гноя, изменение рН мочи или других жидкостей. Установлено, что секреция антибактериальных средств в желчь при обструкции желчных путей значительно снижается, что может обуславливать неэффективность препаратов до хирургического восстановления проходимости желчных протоков. Дренирование абсцессов, хирургическая обработка ран с удалением всех девитализированных тканей, затеков, карманов также способствует усилению антибактериального эффекта лекарств.

При обструкции мочевыводящих путей (камни, опухоль) эффект от антибактериального лечения, как правило, временный и непостоянный; стабильный эффект можно ожидать после ликвидации причин, нарушающих пассаж мочи.

3. Идентификация возбудителей заболевания

3.1. Забор и транспортировка биологического материала

Для точной этиологической диагностики инфекционного процесса необходимо прямое или не прямое обнаружение патогенного микроорганизма в тканях или клетках больного человека. С этой целью в зависимости от характера и локализации инфекционного процесса забирается биологический материал: кровь, моча, мокрота, гной, тканевой экссудат, аспират, раневое отделяемое, спинномозговая жидкость, желчь, фекалии. Техника забора и транспортировки биологического материала представлена в Приложении 1.

Материал для бактериологического исследования следует брать до назначения антибактериальной терапии !

3.2. Методы выявления возбудителей инфекции

В практической деятельности применяют прямые и непрямые методы выявления возбудителей инфекции.

Прямые методы:

- прямое микроскопическое исследование нативных препаратов;
- микроскопия окрашенных препаратов;
- электронная микроскопия;
- культуральное исследование - посевы на искусственные питательные среды, выделение и идентификация чистой культуры.

Непрямые методы:

- встречный иммуноэлектрофорез;
- радиоиммунологическое исследование;
- иммуноферментное исследование;

- хроматография;
- серологические тесты;
- кожные пробы.

В клинической практике наиболее доступными и распространенными методами являются микроскопия окрашенных препаратов и культуральное исследование.

3.3. Окраска по Граму

Является информативным методом быстрой ориентировочной диагностики бактериальных инфекций. Используется при исследовании практически всех видов клинических материалов (тканевые экссудаты, аспираты, мокрота, тканевые жидкости, включая мочу и спинномозговую жидкость). Техника окраски мазков по Граму представлена в Приложении 1.

Метод окраски по Граму позволяет разграничить грамположительные (окрашенные, темно-синие или фиолетовые) и грамотрицательные (неокрашенные, красные, розовые или бледно-желтые) микроорганизмы, уточнить их морфологические особенности - кокки (округлые), палочки (продолговатые). В некоторых случаях возможна более точная идентификация микроорганизмов по морфологии и характеру расположения колоний (стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки, гонококки и др.). Ориентировочная оценка возбудителя может оказать существенную помощь в выборе начальной антибактериальной терапии (табл. 6).

Таблица 6

Окраска по Граму и препараты выбора

Выявленные микроорганизмы	Лекарственные средства 1-го ряда
<i>Грамположительные кокки:</i>	
стафилококки	Оксациллин или цефалоспорины I поколения
стрептококки, пневмококки	Пенициллин или макролиды
энтерококки	Ампициллин или амоксициллин
<i>Грамотрицательные кокки</i>	Бензилпенициллин или ко-тримоксазол
<i>Грамотрицательные палочки</i>	Цефалоспорины II-III поколения; аминогликозиды; фторхинолоны

3.4. Культуральное исследование

Наиболее доступный и точный метод этиологической диагностики инфекционного процесса, требующий, однако, определенного времени (48 часов и более). Включает посев на искусственные питательные среды,

выделение и идентификацию чистой культуры микроорганизмов, определение чувствительности микробов к антибактериальным средствам, определение минимальной ингибирующей концентрации препарата в отношении выявленного патогена.

Диагностическая ценность данного метода зависит от многих факторов:

- правильности забора биологического материала;
- правильности транспортировки проб;
- адекватности культуральных методов исследования (среды, условия).

Правила забора и транспортировки различных материалов (кровь, моча, мокрота, спинномозговая жидкость, аспират) представлены в Приложении 1.

4. Выбор оптимального антибактериального препарата (эмпирическая и

целенаправленная антибактериальная терапия)

Наиболее точный метод выбора антибактериального средства основан на выделении микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс, и установление их чувствительности к различным препаратам. К сожалению, в практической деятельности, как правило, врач не имеет этих данных, т.к. проведение культурального бактериологического исследования требует 2-3 дней, а назначение антибактериального лечения не может быть отсрочено. Определенную пользу может оказать ориентировочная экспресс оценка возбудителя при окраске исследуемого материала по Граму и микроскопии мазка (см. раздел 3.3.).

В большинстве случаев начальную антибактериальную терапию проводят эмпирически.

4.1. Принципы и схемы эмпирической антибактериальной терапии

Эмпирический подход к выбору антибактериального средства 1-го ряда основан на предположении вероятного возбудителя заболевания в зависимости

от локализации и характера инфекционного процесса.

Известно, что острые инфекции почек и мочевыводящих путей в большинстве случаев (> 90%) вызываются кишечной палочкой, следовательно средством 1-го ряда должен быть препарат, высокоэффективный в отношении данного патогена (аминопенициллины, цефалоспорины I поколения). При обострении хронических инфекций почек у амбулаторных больных кишечная палочка сохраняет ведущее значение, однако возрастает роль некоторых других грамотрицательных микроорганизмов (протей, клебсиелла - 10-20%), часто продуцирующих бета-лактамазы. В этой связи показаны лекарственные препараты с более широким спектром в отношении грамотрицательных бактерий (цефалоспорины II поколения, комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз).

При госпитальной инфекции в генезе обострения хронического пиелонефрита большую роль играют синегнойная палочка, энтеробактер, серрация, энтерококки. В этом случае препаратами выбора считаются фторхинолоны, аминогликозиды, цефалоспорины III-IV поколений, противомикробный спектр которых охватывает эти микроорганизмы. Данный подход применяется и в отношении инфекций других локализаций (табл. 7).

Таблица 7

**Эмпирическая
противомикробная терапия
при различной локализации
инфекционного процесса**

Заболевание	Патогенная флора	Средства выбора
1	2	3
Абсцесс мозга	Анаэробы - 50% (Peptostreptococci, Bacteroides) Streptococci-20% Enterobacteriaceae - 15% S.aureus - 10%	1. Пенициллин G (18-24 млн ЕД) 2. Хлорамфеникол + метронидазол 3. Ванкомицин + метронидазол
Абсцесс Паранефральный	S. aureus, Enterobacteriaceae	1. Оксациллин (10-12 г) + ЦС III; ЦС I + фторхинолон 2. Цефалоспорин II 3. Ванкомицин + АГ; Ванкомицин + ЦС III
Ангина - см. тонзиллит		
Артрит:		
• Негонokokковый	Staphylococci	1. Оксациллин или ЦС I 2. Клиндамицин 3. Ванкомицин

• Послеоперационный после пункции	S. aureus, Streptococci, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa	1. Ванкомицин+ (азтреонам) и 2. Оксациллин + АТ 3. Фторхинолон+ванкомицин
• У детей < 5 лет	S. aureus, Streptococci, H. influenzae	1. Цефуроксим 2. АМП/СБ или АМО/КК 3. Оксациллин или ванкомицин
• У детей > 5 лет	S. aureus, Streptococci	1. Оксациллин 2. ЦС1 3. Ванкомицин
Бактериурия бессимптомная	E. coli и другие Enterobacteriaceae	1. Амоксициллин; ко-тримоксазол 2. Цефуроксим аксетил или цефтриаксон 3. Фторхинолон внутрь
Бронхит: • Острый	В 20-40% - вирусы, а также: Mycoplasma, S. pneumoniae, H. influenzae	1. Не требуется или макролиды 2. Амоксициллин или ко-тримоксазол 3. Доксициклин
• Хронический	S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis	1. Цефуроксим аксетил или цефтриаксон 2. АМО/КК или АМП/СБ; рокситролин 3. Фторхинолон; ко-тримоксазол
Вагинит бактериальный	Gardnerella vaginalis, Anaerobes, (Bacteroides, Peptococci), Mycoplasma hominis	1. Метронидазол 2. Фторхинолон; ко-тримоксазол 3. АМП/СБ; АМО/КК; Цефуроксим
Гастроэнтерит острый с неизвестным возбудителем	Грам-отрицательные бактерии	1. Фторхинолон (+/- лоперамида) 2. Ко-тримоксазол 3. Доксициклин
Колит псевдомембранозный	Clostridium difficile	1. Ванкомицин внутрь 2. Метронидазол
Ларингит острый	Вирусы (90%), Streptococci gr.A (10%)	1. Антибиотикотерапия не показана
Мастит	S. aureus	1. Оксациллин в/в или диклоксациллин 2. Цефалоспорины I 3. Макролиды или клиндамицины
Мастоидит острый	Streptococci, Staphylococci	1. Оксациллин или диклоксациллин 2. ЦС I; макролиды; клиндамицины 3. Ванкомицин
Менингит:		
• У детей до 3 мес	E. coli, S. pneumoniae, Streptococci gr.A, H. influenzae, N. meningitidis, Listeria	1. Ампициллин + цефотаксим 2. Ампициллин + АГ 3. Ампициллин + ЦС 111
• У детей до 6 лет	H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae	1. Цефотаксим или цефтриаксон 2. Ампициллин или гентамицин
• У детей > 6 лет и взрослых	N. meningitidis, S. pneumoniae	1. Пенициллин G 2. Цефотаксим или цефтриаксон 3. Хлорамфеникол + ко-тримоксазол
• У больных > 60 лет	N. meningitidis, S. pneumoniae, Enterobacteriaceae, Listeria	1. Ампициллин или амоксициллин 2. Ампициллин + АГ 3. Хлорамфеникол + ко-тримоксазол
• После нейрохирургических операций	Staphylococci, P. aeruginosa, Enterobacteriaceae	1. Оксациллин + тобрамицин 2. Цефтазидим или азтреонам 3. ПИП/ТБ + АГ; ко-тримоксазол+(пиперациллин)
• Посттравматический	S. pneumoniae, Streptococci gr. A	1. Пенициллин G (18-24 млн ЕД) 2. Ко-тримоксазол 3. Хлорамфеникол

Муковисцидоз обострение	–	<i>P. aeruginosa</i>	1. Цефтазидим или офлоксацин 2. АГ + уреидопенициллин 3. Имипенем или (цефтазидим)
Остеомиелит:			
• Острый гематогенный у детей до 6 лет		<i>S. aureus</i> , <i>Streptococci</i> , <i>H. influenzae</i>	1. Цефуросим 2. АМП/СБ или АМО/КК 3. ЦС III + оксациллин
• Острый гематогенный у детей взрослых		<i>S. aureus</i> , реже: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococci</i>	1. Оксациллин или цефалоспорины 2. Цефамандол или цефуросим 3. Клиндамицин 4. Фторхинолон + ванкомицин
• Послеоперационный или посттравматический		<i>Staphylococci</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , возможно - анаэробы	1. Оксациллин +(ципрофлоксацин) 2. Клиндамицин + (цефтазидим) 3. Имипенем или ПИП/ТБ 4. Ванкомицин + клиндамицин
Отит средний острый		<i>H. influenzae</i> , <i>S. Pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. Catarrhalis</i>	1. Амоксициллин или рокситролин 2. АМО/КК или АМП/СБ 3. Цефуросим аксетил или цефуроксим 4. Ко-тримоксазол; фторхинолоны
Перитонит			
• Первичный		<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>S. Pneumoniae</i> , <i>Enterococci</i>	1. Цефалоспорины III-IV или фторхинолоны 2. Оксациллин + уреидопенициллин 3. ПИП/ТБ или карбапенем
• Вторичный		Как правило, полимикробной этиологии: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>Enterococci</i>	1. Карбапенем или ПИП/ТБ 2. АМП/СБ + АГ; (клиндамицин или метронидазол) 3. Цефокситин + АГ; фторхинолон+ клиндамицин
• При перитонеальном диализе		<i>Staphylococci</i> <i>Streptococci</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Fungi</i>	1. Ванкомицин + АГ (+ антимикотиков) 2. Цефалоспорины II + АГ 3. Имипенем или ПИП/ТБ 4. Ванкомицин + (фторхинолон)
Пиелонефрит:			
• Острый		<i>E. Coli</i>	1. Амоксициллин или ампициллин/ко-тримоксазол; тримстоприм 2. Цефалоспорины I-III внутривенно 3. Норфлоксацин
Обострение хронического: •Амбулаторные больные		<i>E. coli</i> (75%), <i>Proteus spp.</i> (8%), <i>Klebsiella spp.</i> (6%), а также (< 5%): <i>Enterococci</i> , <i>Staphylococci</i>	1. АМП/СБ или АМО/КК 2. Цефуросим аксетил или цефуроксим 3. Ко-тримоксазол или фторхинолоны 4. Хлорамфеникол
• Стационар –обычные отделения		<i>E. coli</i> (42%), <i>Klebsiella/Enterobacter</i> 15%, <i>Enterococci</i> (15%), <i>P. aeruginosa</i> (7%), <i>S. aureus</i> (7%), <i>Proteus spp.</i> (6%)	1. Фторхинолон 2. ЦС II-III-IV 3. АМП/СБ + (АГ или азтреонам) 4. Уреидопенициллин + АТ

Стационар -реанимация	E. coli (24%), Enterococci (23%), P. aeruginosa (17%), Klebsiella/Enterobacter 16% S. aureus (5%), другие Г-бактерии (10%)	1. Фторхинолон (+/- оксациллин) 2. Уреидопенициллин+АГ; ПИП 3. Цефтазидим + АГ 4. АТ + (фторхинолон или азтромицин)
Пневмония - "Домашняя"		
- У взрослых	S. pneumoniae (30- 50%), Mycoplasma (5-30%), Chlamydia (5-15%), Legionella (1-6%), другие (5-7%): S. aureus, Influenza A virus	1. Эритромицин или другие макролиды, азитромицин, кларитромицин, диоксидин 2. Доксициклин 3. Макролид + цефуросксим
- У детей до 1 года	S. pneumoniae, H. influenzae	1. Цефуросксим 2. Цефамандол; цефтриаксон цефоперазон
- У детей старше 1 года	S. pneumoniae, S. aureus, Mycoplasma, вирусы	1. Макролид 2. Доксициклин 3. Ванкомицин + макролид
Пневмония внутрибольничная (госпитальная)		
- У новорожденных (0-7 дней)	Streptococci gr. A, B, реже - E. coli	1. ЦС II-III 2. Пенициллин G + АГ
- У взрослых: а) Обычные отделения	Enterobacteriaceae, S. aureus, S. pneumoniae	1. Цефалоспорины II 2. Фторхинолон +/- цефалоспорины 3. ЦС III-IV + оксациллин
б) Реанимация	Те же, + P. aeruginosa	1. ЦС II-III + АГ 2. Цефтазидим; ципрофлоксацин 3. Уреидопенициллиды+ АТ; и
в) Аспирационная	Анаэробные бактерии, S. aureus	1. Клиндамицин 2. Цсфокситин или цефметазол 3. (Цефуросксим или цефамандол) 4. ПИП/ТБ + АГ
г) На фоне тяжелой сопутствующей патологии (диабет, цирроз печени, сердечная недостаточность, алкоголизм)	S. pneumoniae, S. aureus, Enterobacter spp., H. influenzae, Legionella	1. Цефалоспорины II + эритромицин 2. ЦС I-II + фторхинолон 3. Имипенем или меропенем (или ванкомицин)
д) У больных с агранулоцитозом	Те же, + P. aeruginosa, возможно Candida spp.	1. Ванкомицин + АГ+цефтазидим/уреидопенициллин 2. Пиперациллин + (АГ или азтромицин/фторхинолон) 3. Ванкомицин +(ПИП/ТАЗ и др.)
е) У больных с ВИЧ-инфекцией	Pneumocystis carinii, S. pneumoniae, Enterobacter spp., Candida spp., Aspergillus spp.	1. Ко-тримоксазол +(АГ или фторхинолон) 2. Имипенем +/- АГ; ПИП/ТБ 3. При наличии грибов + амфотерицин В
ж) Некротизирующая или абсцедирующая	S. aureus, K. pneumoniae, Анаэробы, P. aeruginosa	1. Клиндамицин+ЦС II-IV 2. Цефокситин + АГ 3. Карбапенем +/- АГ; ПИП/ТБ или ТК/КК +/- АГ (+/- клиндамицин); цефуросксим + метронидазол
Простатит: • Острый негонорейный	Enterococci, Enterobacteriaceae, Chlamydia	1. Ко-тримоксазол 2. Амоксициллин; рокситромицин 3. Фторхинолон; доксициклин
• Хронический	Enterobacteriaceae, Enterococci, S. aureus (редко), P. aeruginosa (редко)	1. Фторхинолон 2. Ко-тримоксазол 3. Доксициклин

Сепсис: • С неустановленным первичным очагом	Грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии	1. АГ + (оксациллин в/в или ЦФМ) 2. Цефалоспорины II 3. (Фторхинолон или АГ) + кл
• Внутрибольничный	То же, возможно <i>P. aeruginosa</i>	1. Уреидопенициллин + АГ 2. Фторхинолон + (оксациллин) 3. Цефтазидим + АГ; меропен
• После спленэктомии	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	1. Цефуросим 2. Цефалоспорины III-IV 3. АМП/СБ
• При наличии внутривенного катетера	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	1. Оксациллин (10-16 г)+ АГ 2. Цефалоспорины I + АГ 3. Ванкомицин
• Послеродовой	Streptococci, Enterobacteriaceae, Anaerobes	АГ + (клиндамицин или мет фторхинолон ТК/КК; ПИП/ТБ; имипенем (Цефуросим или цефам АГ+(цефокситин или цефотетан)
У новорожденных	Streptococci gr. B, <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Listeria</i> , Анаэробные бактерии	1. АМП/СБ + (цефотаксим или 2. АМП/СБ + АТ
Абдоминальный	Enterobacteriaceae, Enterococci, Анаэробные бактерии	1. ПИП/ТБ или ТК/КК 2. АГ + (цефокситин или цефм 3. Клиндамицин + (АГ или це 4. Имипенем; меропенем
У больных с агранулоцитозом	Enterobacteriaceae, <i>Pseudomonas spp.</i> , Staphylococci, <i>S. viridans</i>	1. Уреидопенициллин + АГ +/- 2. Цефтазидим + АГ +/- ванко 3. ПИП/ТБ + ванкомицин; им
Синусит бактериальный	Streptococci gr. A, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	1. Амоксициллин или ампици 2. Цефаклор или цефуроксим 3. Ко-тримоксазол
Стоматит и другая инфекция ротовой полости	Анаэробы полости рта	1. Пенициллин V или клиндам 2. Макролид 3. Амоксициллин
Уретрит негонококковый острый	Chlamydia, <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , Ureaplasma	1. Макролид 2. Доксициклин или тетрацик 3. Ко-тримоксазол
Тонзиллит (фарингит) • Острый экссудативный	Вирусы, Streptococci gr. A	1. Феноксиметилпенициллин 2. Цефалоспорины I-II вв. 3. Ко-тримоксазол
• Мембранозный	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1. Макролид 2. Рифампицин или пеницилл
• Эпиглоттит	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	1. Цефуросим или ЦС 111 2. АМП/СБ или АМО/КК 3. Ко-тримоксазол; хлорамфе
Холецистит /холангит	Enterobacteriaceae (>50%) Enterococci (10-20%), Анаэробы (15%), <i>P. aeruginosa</i> (10%)	1. АМП/СБ или АМО/КК или 2. Уреидопенициллин+ (метро 3. Клиндамицин + (азтрео цефтриаксон) 4. Фторхинолон + клиндамици доксициклин
Цистит острый	<i>E. coli</i> , <i>Proteus spp.</i> , Staphylococci	1. Ко-тримоксазол; АМО/КК 2. Фторхинолон 3. Цефалоспорины I-II вв
Эмпиема плевры	Анаэробы, Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> , Streptococci	1. Клиндамицин + (АГ или ЦС 2. Цефуросим+метронидазол 3. ТК/КК; ПИП/ТБ; имипенем 4. Фторхинолон + (АМП/СБ и
Эндокардит инфекционный • С неизменными клапанами	<i>S. viridans</i> , Enterococci	1. Пенициллин G (18-30 млн Е 2. Ванкомицин +/- АГ
• С искусственным клапаном		

а) < 2 мес. после операции	S. aureus, Enterobacteriaceae	1. Оксациллин (12-16г) + (АГ) 2. Цефалоспорин II + АГ 3. Ванкомицин + АГ
	При выявлении грибов рода Candida, Aspergillus	Амфотерицин В+флуцитозин
б) > 6 мес. после операции	Streptococci, Enterococci, Staphylococci, Enterobacteriaceae	1. Пенициллин G (18-30 млн ЕД) 2. Ванкомицин + АГ 3. Оксациллин + имипенем; ц
Эндометрит	Bacteroides spp., Streptococci, Enterococci, Enterobacteriaceae, Chlamydia	1. Доксициклин + АМП/СБ 2. Цефокситин+доксициклин 3. Клиндамицин + (АГ или ЦС) 4. Метронидазол + АГ; имипе
Эпидидимоорхит негонококковый	Enterobacteriaceae, Chlamydia	1. Макролид; доксициклин 2. Фторхинолон 3. Ко-тримоксазол; АМП/ аксетил
Обозначения:	АГ - аминогликозид; ЦС - цефалоспорин; цефалоспорин I, II, III, IV - поколения цефалоспоринов; АМП/СБ - ампициллин + сульбактам; АМО/КК - амоксициллин + клавулановая кислота; ПИП/ТБ - пиперациллин + тазобактам; ТК/КК - тикарциллин + клавулановая кислота	

4.2. Принципы целенаправленной антибактериальной

терапии

Целенаправленная антибактериальная терапия. Возможна после выделения и идентификации патогенного микроорганизма. Позволяет более точно подобрать антибактериальное средство с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. При этом следует отдать предпочтение (при прочих равных условиях) препарату с возможно более узким спектром действия и более низкой стоимостью. Целенаправленный выбор антибактериальных средств в зависимости от выделенных патогенных микроорганизмов представлен в табл. 8.

Таблица
Антибактериальные
средства выбора при

8

различных возбудителях
заболеваний

Микроорганизмы	Препараты 1-го ряда	Препараты 2-го ряда	Альтернативные средства
Acinetobacter	Фторхинолоны	Имипенем или меропенем	Аминогликозиды пиперациллин мезлоциллин цефалоспорины III-IV
Bacillus anthracis	Пенициллин G или амоксициллин	Ципрофлоксацин или офлоксацин	Доксициклин Эритромицин тетрациклин
Bacteroides fragilis	Метронидазол	Клиндамицин	Цефокситин цефметазол цефотетан карбапенемы линкомицин АМП/СБ, АМО/КК, ПИП/ТБ, ТИК/
Bordetella pertussis	Эритромицин или др. макролиды	Ко-тримоксазол	Амоксициллин
Borrelia burgdorferi	Цефтриаксон, доксициклин	Амоксициллин, пенициллин G, цефуоксим, аксетил	Цефотаксим, тетрациклины, макролиды
Borrelia recurrentis	Доксициклин	Эритромицин, рокситромицин	Пенициллин, амоксициллин
Brucella spp.	Доксициклин	Ко-тримоксазол(+/-аминогликозиды)	Хлорамфеникол, офлоксацин, ципрофлоксацин
Campylobacter jejuni	Эритромицин	фторхинолоны	Тетрациклины, клиндамицин
Chlamydia trachomatis et pneumoniae	Макролиды	Доксициклин	Фторхинолоны, рифампицин
Citrobacter	Офлоксацин, ципрофлоксацин	Аминогликозиды, имипенем, меропенем	ПИП/ТБ, цефпиром, цефепим
Clostridium tetanus et perfringens	Пенициллин G	Тетрациклины	Эритромицин, цефазолин, цефокситин, цефметазол, хлорамфеникол, имипенем, уреидопенициллины, клиндамицин, метронидазол
Clostridium difficile	Ванкомицин внутрь	Метронидазол	
Corynebacterium diphtheriae	Эритромицин	Пенициллин	Ампициллин, амоксициллин, клиндамицин, рифампицин, ванкомицин
Enterobacter	Аминогликозиды, офлоксацин, ципрофлоксацин	Пиперациллин, мезлоциллин	Цефпиром, имипенем, ПИП, азтреонам,

			цефалоспорины III поколения, котримоксазол, азлоциллин, карбокси4пенициллины
Enterococcus faecalis			
• Эндокардит или др. тяжелая инфекция	Ампициллин (пенициллин) + гентамицин	Ванкомицин	Мезлоциллин, азлоциллин, пиперациллин, ПИП/ТБ, тетрациклины
• Неосложненная инфекция мочевыводящих путей	Ампициллин или амоксициллин	Норфлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, цiproфлоксацин	Нитрофураны, хлорамфеникол
Enterococcus faecium	Ванкомицин	Тейкопланин	
Escherichia coli			
• Неосложненная инфекция мочевыводящих путей	Ампициллин или амоксициллин	Ко-тримоксазол	Цефалоспорины, фторхинолоны, Тетрациклины, хлорамфеникол, нитрофураны
• Рецидивирующая или системная инфекция	Цефалоспорины II-IV	Ампициллин + гентамицин; цiproфлоксацин или офлоксацин	Аминогликозиды, фторхинолоны, тримоксазол, АМП/АМО/КК, азтреонам, имипенем, уреидопенициллины, карбоксипенициллины, полимиксины
Francisella tularensis	Аминогликозиды	Доксициклин	Хлорамфеникол, рифампицин, Цефалоспорины III поколения
Gardnerella vaginalis	Тинидазол	Амоксициллин, метронидазол	Клиндамицин, линкомицин
Haemophilus ducreyi	Эритромицин, амоксициллин	АМО/КК. АМП/СБ, ко-тримоксазол	Фторхинолоны, доксициклин, цефтриаксон
Haemophilus influenzae			
• Жизнеопасная инфекция	Цефтриаксон или цефуроксим	Цефалоспорины II-IV	Фторхинолоны, тримоксазол, карбапенемы, уреидопенициллины, карбоксипенициллины
• Среднетяжелая инфекция	АМП/СБ, АМО/КК, цефуроксим аксетил	Цефаклор, ко-тримоксазол	Цефалоспорины, Фторхинолоны, хлорамфеникол, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин
Klebsiella pneumoniae	Цефалоспорины II-IV	Цiproфлоксацин, офлоксацин	Аминогликозиды, карбапенемы, ко-тримоксазол, хлорамфеникол, азтреонам, уреидопенициллины
Legionella pneumophila	Эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин	Фторхинолоны	Ко-тримоксазол, рифампицин
Leptospira interrogans	Пенициллин G	Тетрациклины	Амоксициллин, ампициллин
Listeria monocitogenes	Ампициллин или амоксициллин	Ко-тримоксазол	Эритромицин, пенициллин (большие дозы), хлорамфеникол, имипенем,

			тетрациклины
Moraxella(Branhamella) catarrhalis	АМО/КК, АМП/СБ, цефуроксим аксетил, цефаклор	Ко-тримоксазол, макролиды	Доксициклин, Фторхинолоны, Цефалоспорины III
Morganella spp.	Цефалоспорины III	Фторхинолоны	Азтреонам, карбапенемы, уреидопенициллины ПИП/ТБ, ТИК, аминогликозиды
Mycobacterium fortuitum	Амикацин + цефокситин	Рифампицин	Доксициклин, офлоксацин, ципрофлоксацин
Mycobacterium leprae	Дапсон+ рифампицин	Этионамид	
Mycobacterium tuberculosis	Изониазид+ рифампицин+ этамбутол (+/-пиразинамид)	Этионамид, стрептомицин	Офлоксацин
Mycoplasma pneumoniae	Макролиды	Доксициклин	Фторхинолоны, тетрациклин
Neisseria gonorrhoeae (Gonococcus)	Цефтриаксон спектиномицин	Пенициллин, тетрациклины,	Макролиды, Фторхинолоны, Цефалоспорины II-АМП/СБ, АМО/КК
Neisseria meningitidis (Meningococcus)	Пенициллин G	Цефалоспорины III	Хлорамфеникол, тримоксазол, Фторхинолоны
Nocardia	Ко-тримоксазол	Амикацин, имипенем	Миноциклин, цефалоспорины II-I
Pasteurella multocida	Пенициллины	Доксициклин	Цефалоспорины III
Peptostreptococcus	Пенициллин G	Клиндамицин	Линкомицин, Эритромицин, тетрациклины, цефокситин, ванкомицин
Proteus mirabilis	Ампициллин или амоксициллин	Ко-тримоксазол, АМП/СБ , АМО/КК	Цефалоспорины I-I Фторхинолоны, пиперациллин, ПИП/ТБ, карбенициллин, аминогликозиды, азлоциллин
Proteus vulgaris	Фторхинолоны	Цефалоспорины III	Аминогликозиды, ПИП/ТБ, имипенеромеронем, азтреонам
Providencia	Фторхинолоны	Аминогликозиды	Уреидопенициллины, ПИП/ТБ, ТИК/ККо-тримоксазол, цефотаксим, цефтизоксим, цефтриаксон, имипенем, меропенем, азтреонам
Pseudomonas aeruginosa	Тобрамицин или другие аминогликозиды (в комбинации с уреидопенициллинами или цефтазидимом при тяжелой инфекции); Ципрофлоксацин или офлоксацин (+/- уреидопенициллины)	Цефтазидим (+/- аминогликозиды), ПИП/ТБ	Фторхинолоны, имипенем, меропенем, азтреонам, полимиксины
Rickettsien	Тетрациклины	Хлорамфеникол	Фторхинолоны
Salmonella spp.	Амоксициллин	Ко-тримоксазол, фторхинолоны	Хлорамфеникол, цефтриаксон, цефоперазон,

			ампициллин
<i>Serratia marcescens</i>	Гентамицин, ципрофлоксацин, офлоксацин	Амикацин, цефалоспорины 3 пок.	Азтреонам, фторхинолоны, имипенем, ПИП пиперацillin, мезлоциллин
<i>Shigella spp.</i>	Ко-тримоксазол	Ампициллин	Фторхинолоны, хлорамфеникол
Staphylococcus aureus			
• Метициллин чувствительный	Оксацillin, диклоксацillin, флуклоксацillin	Цефалоспорины I, цефамандол, клиндамицин, макролиды	ко-тримоксазол, ПИП/ТБ, ТИК/КК, рифампицин, карбапенемы
• Метициллин-резистентный	Ванкомицин	Тейкопланин	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Цефалоспорины-I, цефамандол, оксацillin в/в	Ванкомицин	Тейкопланин
<i>Streptococci</i> (группа А, В)	Пенициллин G или пенициллин-V	Макролиды	Клиндамицин, Цефалоспорины 1-2 Ванкомицин, Хлорамфеникол, Оксацillin, Амоксициллин, Ампициллин, Ко-тримоксазол, Рифампицин, Аминогликозиды
<i>Streptococcus Pneumoniae</i> (<i>Pneumococcus</i>)	Пенициллин G или эритромицин	Макролиды	Цефалоспорины 1-3 клиндамицин, линкомицин, оксацillin, амоксициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, тетрациклины
<i>Treponema pallidum</i>	Пенициллин G	Эритромицин, доксциклин	Азитромицин. Хлорамфеникол.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Макролиды	Тетрациклин или доксциклин	Фторхинолоны
<i>Vibrio cholerae</i>	Доксциклин, тетрациклин	Фторхинолоны, ко-тримоксазол	Хлорамфеникол
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Фторхинолоны	Доксциклин	Ко-тримоксазол, тетрациклины, аминогликозиды, цефалоспорины III
<i>Yersinia pestis</i>	Аминогликозиды	Хлорамфеникол	Тетрациклины
<i>Yersinia Pseudotuberculosis</i>	Ампициллин	Тетрациклин	Аминогликозиды
Обозначения:	АМП/СБ - ампициллин/сульбактам; АМО/КК - амоксициллин/клавулановая кислота; ПИП/ТБ - пиперацillin/тазобактам; ТИК/КК - тикарциллин/клавулановая кислота		

5. Выбор антибактериального средства с учетом особенностей больного (макроорганизма), течения заболевания и клинической

фармакологии препаратов

5.1. Особенности заболевания

На выбор антибактериального лечения влияют следующие факторы:

- тяжесть заболевания;
- характер инфекции (острая, хроническая; амбулаторная, госпитальная);
- нейтропения/агранулоцитоз, иммунодефицит;
- сопутствующая патология: сахарный диабет, наличие у больного внутривенного катетера, артериовенозного шунта.

5.1.1. Тяжесть заболевания. У больных, находящихся в тяжелом состоянии, антибактериальная терапия назначается неотложно, уже при подозрении на бактериальную инфекцию (см. раздел 1.2.). В этом случае целесообразно назначить антибактериальные средства с широким спектром действия, в некоторых случаях комбинацию препаратов. В частности, при сепсисе с неустановленным источником назначается комбинация двух антибактериальных средств для подавления как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Кроме того, при сепсисе в патогенезе патологического процесса немаловажное, а иногда и определяющее значение имеют факторы, являющиеся не проявлением, а последствием инфекционного процесса, такие как токсинемия, угнетение насосной функции сердца, поражение эндотелия сосудов, синдром внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), снижение объема циркулирующей крови, септический шок. В этом случае антибактериальная терапия, даже адекватная, не приводит к улучшению состояния больного и прогноза, а ведущее значение приобретает коррекция ДВС-синдрома (гепарин, антиагреганты, плазмаферез), восстановление объема циркулирующей плазмы, кардиотонические средства.

5.1.2. Характер инфекции. Влияет на выбор антибактериальных средств. В частности, при хронических, длительно текущих инфекциях (хронический бронхит, пиелонефрит и др.) возможна смена первоначального возбудителя, появление и селекция

новых, устойчивых штаммов микроорганизмов. Важным фактором в этом случае является информация о предшествующем использовании антибиотиков и их эффективности, адекватные по длительности курсы лечения.

В генезе госпитальной (или внутрибольничной) инфекции преобладают грамотрицательные микроорганизмы, пенициллиноустойчивые стафилококки, энтерококки, как правило, обладающие множественной резистентностью. У больных в отделении интенсивной терапии возрастает роль синегнойной палочки, что необходимо учитывать при выборе антибактериального препарата.

5.1.3. Агранулоцитоз. У больных с инфекцией, возникшей на фоне нейтропении или агранулоцитоза, необходимо использовать только антибактериальные средства с бактерицидным действием (табл. 14), учитывая сниженные защитные возможности макроорганизма. У этих больных необходимо неотложное назначение антибактериальных средств, т.к. инфекция часто характеризуется быстро прогрессирующим, иногда молниеносным течением при относительной скудности клинических проявлений.

5.1.4. Сопутствующие заболевания. Следует учитывать при назначении антибактериального лечения. В частности, у больных с наличием внутривенного катетера наиболее частой причиной бактериемии являются грамположительные аэробные кокки (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*) или грамотрицательные бактерии (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). У больных, получающих парентеральное питание, наряду с указанными микроорганизмами, возможно развитие грибковой инфекции (*Candida spp.*). *S. aureus* и *S. epidermidis* являются наиболее частыми причинами бактериемии у больных с артериовенозным шунтом. После стоматологических процедур (экстракция зуба и др.) часто в крови выявляются *Streptococcus viridans* и анаэробы полости рта.

5.2. Особенности

макроорганизма

На выбор лечения влияют следующие особенности макроорганизма:

- возраст больных;
- аллергия в анамнезе;
- функция печени и почек;
- беременность;

5.2.1. Возраст. Имеет определенное значение в выборе препарата при некоторых заболеваниях. В частности, **менингит** у новорожденных, как правило, вызывается стрептококками группы В или кишечной палочкой. У детей до 2 лет ведущая роль принадлежит гемофильной палочке, а также пневмококкам, менингококкам. У взрослых гемофильная палочка выявляется редко, преимущественно выделяются пневмококки или менингококки. У пожилых больных возрастает роль грамотрицательной микрофлоры, при посттравматическом менингите часто наблюдаются стафилококки и стрептококки. Эти особенности определяют различия в выборе основных препаратов при менингите в разных возрастных группах (табл. 7). Некоторые антибиотики не следует назначать у новорожденных (хлорамфеникол), у детей до 14 лет (тетрациклины, фторхинолоны), у больных пожилого возраста применение аминогликозидов и полимиксинов оправдано только по жизненным показаниям, ввиду повышенного риска развития нефротоксических и ототоксических эффектов.

5.2.2. Аллергия в анамнезе. Повышенную чувствительность к ранее применявшимся антибактериальным средствам следует учитывать при выборе терапии. В частности, у больных с аллергическими реакциями на пенициллин в виде крапивницы, с особой осторожностью следует назначать другие бета-лактамы антибиотики (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы) из-за риска развития перекрестной гиперчувствительности. При наличии в анамнезе тяжелых анафилактических реакций (шок, ангионевротический отек) на пенициллин, применение других бета-лактамов антибиотиков

противопоказано. При рассмотрении анамнестических данных о гиперчувствительности к антибактериальным препаратам необходимо учитывать как коммерческие, так и непатентованные международные названия лекарственных средств.

5.2.3. Функция печени и почек. Функциональное состояние печени или почек может влиять на выбор антибактериальных средств: у больных с ХПН предпочтение может быть отдано препаратам, которые метаболизируют в печени, и наоборот, у больных с тяжелыми заболеваниями печени (цирроз, активный гепатит) целесообразны препараты, имеющие преимущественно почечный путь элиминации (табл.13). У больных с нарушенной функцией почек дозы препаратов, экскретирующихся с мочой следует уменьшить пропорционально снижению клубочковой фильтрации (табл.15). У больных с печеночной недостаточностью дозы препаратов, преимущественно метаболизирующих в печени, следует уменьшить на 1/3 - 1/2.

5.2.4. Беременность. Многие лекарственные средства проникают через плацентарный барьер и определяются в крови и тканях плода, иногда в высоких концентрациях. Некоторые антибактериальные средства противопоказаны у беременных женщин из-за их тератогенного или эмбриотоксического действия, остальные могут применяться с осторожностью (табл. 9).

Таблица 9

Антибактериальные средства при беременности

Опасные	Потенциально опасные	Неопасные
Амфотерицин В Метронидазол Тетрациклины Ко-тримоксазол Фторхинолоны Хлорамфеникол Сульфаниламиды (последний триместр)	Аминогликозиды Имипенем Метициллин Нитрофураны	Азтреонам Пенициллины Макролиды Цефалоспорины

5.3. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антибактериальных средств, влияющие на выбор лечения

Это следующие особенности:

- проникновение через гематоэнцефалический барьер;
- проникновение в мокроту;
- секреция в желчь;
- выведение препаратов;
- изменение активности в зависимости от pH;
- побочные эффекты.

5.3.1. Проникновение через гематоэнцефалический барьер. При инфекциях центральной нервной системы эффективность лечения принципиально зависит от степени проникновения антибактериального средства через гематоэнцефалический барьер и уровня их концентрации в спинномозговой жидкости. У здоровых лиц большинство антибактериальных средств плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, но при наличии воспаления мозговых оболочек степень прохождения многих лекарств увеличивается (табл.10). У больных с инфекцией центральной нервной системы следует применять антибактериальные средства первых двух групп.

Таблица 10 Проникновение антибактериальных средств через гематоэнцефалический барьер

Хорошо	Хорошо только* при воспалении	Плохо даже при воспалении	Не п
--------	----------------------------------	------------------------------	------

Изониазид	Аминогликозиды:	Аминогликозиды	Амф
Метронидазол	Амикацин	Гентамицин	Клин
Рифампицин	Канамицин	Нетилмицин	Линк
Сульфаниламиды	Азтреонам	Стрептомицин	Поли
Ко-тримоксазол	Ампициллин	Тобрамицин	
Флуконазол	Амоксициллин	Азлоциллин	
Хлорамфеникол	Банкомицин	Карбенициллин	
Циклосерин	Доксициклин	Кетоконазол	
Этамбутол	Имипенем	Макролиды	
Этионамид	Мезлоциллин	Ломефлоксацин	
	Метициллин	Норфлоксацин	
	Оксациллин		
	Офлоксацин		
	Пенициллин		
	Пефлоксацин		
	Пиперациллин		
	Тетрациклин		
	Цефалоспорины		
	Ципрофлоксацин		

* Концентрации в ликворе превышают МПК для основных возбудителей инфекций центральной нервной системы.

5.3.2. Проникновение в мокроту.

У больных с бронхитом преимущество следует отдавать лекарственным препаратам, создающим в мокроте высокие и стабильные концентрации. В частности, среди аминопенициллинов концентрации амоксициллина в мокроте в два раза превышают концентрации ампициллина при приеме одинаковых доз препаратов. Кроме того концентрации первого средства значительно дольше сохраняются в мокроте на терапевтическом уровне. Аминогликозиды недостаточно хорошо проникают в мокроту, в связи с чем их применение при этой патологии ограничено.

5.3.3. Секреция в желчь. При

лечении инфекций желчсводящих путей целесообразно использовать лекарственные средства, хорошо проникающие в желчь и создающие там высокие концентрации (табл.11). Следует учитывать, что при обструкции желчевыводящих путей и явлениях холестаза, секреция антибактериальных средств в желчь и, соответственно, их концентрации в желчи резко падают, что может объяснять их слабую клиническую эффективность (см. ч. III, раздел 2).

Таблица 11 Проникновение противомикробных средств в желчь (при отсутствии обструкции)

желчевыводящих путей)

Очень хорошо > 5*	Хорошо >1-<5*	Умеренно >0,5-<1*	
Азитромицин Азлоциллин Доксициклин Кларитромицин Мезлоциллин Пиперациллин Рифампицин (>100) Рокситромицин Тетрациклин Ко-римоксазол Цефотиам Цефтриаксон Эритромицин	Азтреонам Ампициллин Клиндамицин Латамоксеф Линкомицин Офлоксацин Пенициллин Стрептомицин Хлорамфеникол Цефазолин Цефамандол Цефоперазон	Амоксициллин Карбенициллин Колистин Метициллин Метронидазол Цефалотин Цефокситин Цефотаксим Цефтазидим Цефуроксим	Ами Ван Ген Дик Ими Кет Нет Окс Тоб Цеф

* Отношение концентрации препарата в желчи к его концентрации в сыворотке крови.

5.3.4. Влияние pH на активность антибактериальных средств. У некоторых антибактериальных средств их антимикробная активность изменяется в зависимости от pH (табл. 12). В частности, активность аминогликозидных антибиотиков резко снижается в кислой среде (pH < 6), что объясняет их недостаточную эффективность при гнойных процессах (бронхиты, бронхоэктазы, раны).

Таблица 12

Антимикробная активность антибактериальных средств и pH

Активны в кислой среде (pH < 6)	Активны в щелочной среде (pH > 7)
Нитрофураны Норфлоксацин Тетрациклины	Сульфаниламиды Аминогликозиды Эритромицин Линкомицин Клиндамицин

5.3.5. Экскреция антибактериальных средств.

Некоторые антибактериальные средства имеют преимущественно почечный путь элиминации, другие - печеночный (метаболизируют в печени до неактивных метаболитов или выводятся с желчью в неизменном виде);

Основные пути экскреции антибактериальных средств представлены в табл. 13.

У больных с нарушенной функцией почек дозы препаратов, экскретирующихся с мочой следует уменьшить пропорционально снижению клубочковой фильтрации (см. табл. 15). У больных с печеночной недостаточностью дозы препаратов, преимущественно метаболизирующих в печени, следует уменьшить на 1/3 - 1/2.

Таблица 13
Выведение
антибактериальн
ых средств

Преимущественно почками	Преимущественно печению
Аминогликозиды Ванкомицин Пенициллины Тетрациклины (кроме доксициклина) Триметоприм Фторхинолоны: Ципрофлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин Хинолоны Цефалоспорины (кроме цефоперазона)	Доксициклин Клиндамицин Метронидазол Пефлоксацин Сульфаниламиды Рифампицин Цефоперазон Хлорамфеникол Эритромицин

5.3.6. Характер побочных эффектов антибактериальных средств. При назначении антибактериальной терапии необходимо учитывать возможные побочные эффекты препаратов и избегать назначения лекарственных средств, которые могут вызвать нежелательные эффекты и ухудшить течение основного и сопутствующих заболеваний. У больных пожилого возраста не целесообразно применение аминогликозидов и полимиксинов из-за высокого риска развития ото- или нефротоксических эффектов. У больных с диффузными заболеваниями почек (гломерулонефрит) не желательны антистафилококковые пенициллины (метициллин, оксациллин). Сульфаниламиды, триметоприм/сульфаметоксазол не следует назначать больным с В-12-дефицитной анемией, а хлорамфеникол - больным с лейкопенией.

6. Рациональная комбинация антибактериальных средств

6.1. Показания к комбинированному применению антибактериальных средств

В некоторых случаях возникает необходимость сочетанного применения антибактериальных средств. Назначение двух и более лекарственных препаратов показано в следующих случаях:

- тяжелая или генерализованная инфекция при неустановленном возбудителе;
- инфекция у больных с агранулоцитозом, иммунодефицитом при неустановленном возбудителе;
- ассоциация двух или более возбудителей и отсутствие средств, охватывающих в спектре своего действия все эти микроорганизмы (наиболее часто инфекция брюшной полости и малого таза, ожоговая и раневая инфекция, при которых, как правило, наблюдается ассоциация грамотрицательных, грамположительных и анаэробных микроорганизмов);
- наличие слабо чувствительных штаммов микроорганизмов. В этом случае для усиления бактерицидного действия назначают комбинацию препаратов. Например, при лечении стафилококковой инфекции часто сочетают оксациллин или цефалоспорин I поколения с аминогликозидами; при лечении энтерококковой инфекции сочетают ампициллин (амоксициллин) и аминогликозиды.

6.2. Сочетаемость антибактериальных средств

При комбинированном применении антибактериальных средств необходимо учитывать их сочетаемость, при этом следует использовать комбинации, приводящие к синергидному или суммированному антибактериальному эффекту.

Примеры синергидных комбинаций:
S. viridans - пенициллин +

гентамицин;

P. aeruginosa - пиперациллин (или другие антисинегнойные пенициллины) + аминогликозиды;

K. pneumoniae - цефалоспорины II-III поколения + аминогликозиды.

В клинической практике оптимальной является комбинация двух бактерицидных или двух бактериостатических

антибактериальных средств (табл.14).

Не следует комбинировать бактерицидное и бактериостатическое антибактериальные средства, так как имеется вероятность ослабления действия первого средства.

Таблица 14
Бактерицидные и
бактериостатическис
средства

Бактерицидные средства	Бактериостатические средства
Пенициллины Цефалоспорины Азтреонам Карбапенемы Ванкомицин Аминогликозиды Фторхинолоны Полимиксины Метронидазол Ко-тримоксазол	Макролиды* Тетрациклины Хлорамфеникол* Линкомицин Клиндамицин* Фузидиевая кислота Сульфаниламиды Нитрофураны Нитроксалин Хиноксалин

* В высоких концентрациях в отношении некоторых микроорганизмов эти средства могут действовать бактерицидно.

Следует избегать необоснованного одновременного назначения двух и более антибактериальных средств, так как это:

- увеличивает вероятность появления токсических эффектов;
- увеличивает риск колонизации устойчивыми микроорганизмами;
- может приводить к ослаблению эффекта препаратов или антагонизму;
- увеличивает стоимость лечения.

7. Выбор оптимального способа введения антибактериальных средств:

В рутинной клинической практике

наиболее приемлемо назначение любых лекарственных средств внутрь, в том числе антибактериальных средств. Пероральное применение лекарственных средств имеет ряд несомненных преимуществ перед парентеральным, в частности: безопаснее, проще, дешевле.

Парентеральное (внутривенное или внутримышечное) назначение антибактериальных средств показано в следующих случаях:

- при тяжелой или генерализованной инфекции, когда требуется быстрое достижение максимального и стабильного уровня лекарств в крови и тканях;
- затруднение или невозможность приема лекарств внутрь (новорожденные, больные без сознания, больные с неадекватным поведением, поражения ЦНС, снижение памяти или интеллекта);
- заболевания или состояния, приводящие к ухудшению всасывания лекарств в желудочно-кишечном тракте (тяжелый гастроэнтерит, резецированный желудок или часть тонкого кишечника);
- отсутствие лекарственных форм для приема внутрь.

Местное применение антибактериальных средств не целесообразно, за исключением случаев лечения раневой инфекции в хирургической практике, а также в офтальмологии.

Не целесообразно назначение антибиотиков ингаляционно или эндобронхиально, так как этот способ не имеет реальных преимуществ перед системным применением, но попадание препарата на поверхность воздухоносных путей может быть причиной бронхоспазма или фиброза легких.

8. Дозирование антибактериальных средств

Антибактериальные средства следует назначать в **минимальных**

эффективных дозах в зависимости от тяжести инфекции, массы тела и возраста больных с учетом функции печени и почек.

8.1. В зависимости от массы тела

Приведенные суточные дозы антибактериальных препаратов (см.табл.2) указаны для больных с массой тела 70 кг. Если вес больного значительно превышает (> 90 кг) или меньше (< 50 кг) средней массы тела, то суточную дозу антибиотика следует изменить в соответствии с формулой:

$$D = (D_{70}/70) \cdot M, \text{ где}$$

D_{70} - суточная доза препарата для пациента массой тела 70 кг (из табл.2),
M - масса тела больного.

8.2. В зависимости от функции почек (табл. 15)

Таблица

Дозирование противомикробных средств у больных с выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 10 мл/мин)

Препарат	Максимальная разовая доза	Интервал между дозами
Азлоциллин	3г	12 ч
Азтреонам	1 г	24 ч
Амикацин	125 мг	24-36 ч
Амоксициллин	250 мг	12 ч
Ампициллин	500 мг	12 ч
Ванкомицин	100 мг	24 ч
Гентамицин	20 мг	24 ч
Доксициклин	Обычная доза	24 ч
Имипенем	500 мг	12 ч
Канамицин	Не рекомендуется	-
Карбенициллин	2 г	8 ч
Кларитромицин	250 мг	12 ч
Клиндамицин	Обычная доза	8 ч
Линкомицин	1 г	12 ч
Ломсфлосацин	400 мг	48 ч
Мезлоциллин	3 г	12 ч
Метициллин	2 г	12 ч
Метронидазол	500 мг	12 ч
Налидиксовая кислота	2 г	24 ч
Нетилмицин	30 мг	24 ч

Нитрофурантоин	Не рекомендуется	-
Норфлоксацин	400 мг	24 ч
Оксациллин	2 г	6 ч
Офлоксацин	100 мг	12 ч
Пенициллин	3 млн ЕД	12 ч
Пефлоксацин	Обычная доза	12 ч
Пипемидиевая кислота	0,4 г	24 ч
Пиперациллин	3 г	12 ч
Пиразинамид	20 мг/кг	24 ч
Рокситромицин	Обычная доза	12 ч
Стрептомицин	7,5 мг/кг	72-96 ч
Сульфаниламиды	50% обычной дозы	в 2 раза
Ко-тримоксазол	Нс рекомендуется	-
Тетрациклин	Нс рекомендуется	-
Тобрамицин	20мг	24ч
Феноксиметилпенициллин	250мг	6ч
Флуконазол	100 мг	24ч
Флуцитозан	37,5 мг	2-6 дней
Фузидиевая кислота	Обычная доза	12ч
Хлорамфеникол	Обычная доза	8ч
Цефадроксил	500мг	36ч
Цефазолин	500мг	24ч
Цефаклор	Обычная доза	8 ч
Цефалексин	500мг	24ч
Цефалотин	1 г	24ч
Цефамандол	1 г	12ч
Цефзулодин	500мг	24ч
Цефметазол	2г	48ч
Цефоперазон	Обычная доза	12ч
Цефотаксим	2г	24ч
Цефтазидим	1 г	24ч
Цефтизоксим	1г	48ч
Цефтриаксон	1 г	24ч
Цефуросим	750мг	24ч
Ципрофлоксацин	500мг	12ч
Эноксацин	400мг	24ч
Эритромицин	Обычная доза	6ч
Этамбугол	15 мг/кг	48ч
Этионамид	5 мг/кг	24ч

Таблица 16

Дозирование противомикробных средств у больных, находящихся на гемодиализе

Не требуется изменения дозы	Требуется изменение режима дозирования	
	Препарат	Дополнительная доза после диализа
Азитромицин	Азлоциллин	2г
Амфотерицин В	Азтреонам	0,5 г
Ванкомицин	Амикацин	3,75 мг/кг
Диклоксациллин	Амоксициллин	0,25 г
Доксициклин	Ампициллин	0,5 г
Кетоконазол	Гентамицин	1 мг/кг
Кларитромицин	Изониазид	5 мг/кг
Клиндамицин	Имипснем	0,5 г

Линкомицин	Карбенициллин	2г
Ломефлоксацин	Мезлоциллин	2г
Метициллин	Нетилмицин	1,5 мг/кг
Метронидазол	Пиперациллин	2г
Миконазол	Стрептомицин	5 мг/кг
Норфлоксацин	Тетрациклин	0,5 г
Оксациллин	Ко-тримоксазол	80/400 мг
Офлоксацин	Тобрамицин	1 мг/кг
Пенициллин	Флуконазол	0,2 г
Пефлоксацин	Цефазолин	0,5 г
Полимиксин В	Цефаклор	0,5 г
Рифампицин	Цефалексин	0,5 г
Рокситромицин	Цефалотин	1г
Хлорамфеникол	Цефзулодин	15 мг/кг
Цефамандол	Цефокситин	1-2 г
Цефиксим	Цефотаксим	1 г
Цефоперазон	Цефтазидим	1 г
Цефтриаксон	Цефгизоксим	0,5 г
Ципрофлоксацин	Цефуросим	0,75 г
Эритромицин	Этамбутол	5 мг/кг

9. Контроль за проведением антибактериальной терапии

Оценка клинического эффекта антибактериального средства проводится в течение 48 часов лечения. Полный клинический эффект препарата подразумевает сочетание клинического излечения и бактериологической элиминации.

9.1 Критерии положительного эффекта антибактериальной терапии

А. Ранние: (48-72 часа):

- Положительная клиническая динамика – уменьшение лихорадки, интоксикации
- Отрицательные результаты бактериологического исследования через 3-4 дня лечения.

Б. Поздние:

- Стойкая положительная

клиническая динамика в процессе антибактериальной терапии – нормализация температуры тела, отсутствие рецидивов лихорадки, ознобов.

- Отсутствие рецидивов инфекции в течение 2 недель после окончания антибактериальной терапии
- Отрицательные результаты бактериологического исследования на 3-7 день после окончания антибактериальной терапии

В. Окончательные (1-3 месяца):

- Отсутствие повторных инфекций в течение 2-12 недель после окончания антибактериальной терапии

9. Оптимальная продолжительность антибактериальной терапии

Продолжительность лечения инфекционных заболеваний должна быть индивидуализирована в зависимости от конкретной клинической ситуации. Нежелательны неоправданно короткие курсы терапии (2-3 дня или до нормализации температуры), так как на фоне положительного клинического эффекта может не быть достигнут положительный бактериологический эффект (элиминация патогенных микроорганизмов), что сопровождается риском развития рецидива заболевания и селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Последнее особенно вероятно при кратковременном применении антибактериальных препаратов с бактериостатическим действием. Чрезмерно продолжительные курсы терапии также нежелательны из-за риска развития суперинфекции (бактериальной, грибковой или другой) или токсических эффектов лекарственных средств.

Оптимальные сроки антибактериальной терапии при некоторых инфекционных заболеваниях представлены в таблице 17.

Таблица 17

**Оптимальная
продолжительность
антибактериальной
терапии**

**(при положительном
клиническом эффекте)**

Диагноз	Продолжительность (дни)
Пневмония домашняя (не госпитальная)	+ 3 дня после нормализации температуры (минимум 5 дней)
Пневмония стафилококковая	14-21
Пневмония у больных муковисцидозом	21
Абсцесс легкого	21
Бронхит острый	7
Бронхит хронический - обострение	7-10
Фарингит стрептококковый	7-10
Тонзиллит стрептококковый	7-10
Синусит бактериальный	10-14
Отит средний	7-10
Менингит	10-14
Эндокардит инфекционный	
неустановленный возбудитель	42
стрептококк зеленящий	28
Энтерококк	42
Стафилококк	28
Перикардит	21-28
Артрит септический (негонококковый)	21
Остеомиелит	
Острый	21-28
Хронический	50-60
Пиелонефрит острый	10-14
Пиелонефрит хронический – обострение	14
Цистит острый	3*
Простатит:	
Острый	14
Хронический	90-120**
Уретрит негонококковый	7
Перитонит	10
Холецистит/холангит	7-10

* Применяется также режим лечения с применением однократной дозы препарата (ко-тримоксазол в дозе 1920 мг внутрь).

** Продолжительность лечения зависит от препарата: минимальные сроки используются при лечении фторхинолонами, более длительное лечение целесообразно при использовании полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, ко-тримоксазола.

Приложение 1

**Техника забора и
транспортировки
биологического материала**

**для проведения
микробиологического
исследования**

Материал	Техника забора	Примечание
Отделяемое миндалин и глотки	Отделяемое с пораженных участков собирают с помощью стерильного тампона. Материал следует доставить в лабораторию в течение 1 часа, при больших сроках следует использовать транспортные среды	Не следует использовать местные дезинфицирующие средства за 6 часов до забора материала
Мокрота	Мокроту собирают после сильного кашля в стерильную посуду. Забор желательно осуществлять утром до еды, перед этим следует прополоскать рот теплой кипяченой водой (без дезинфекционных средств). Мокроту следует доставить в лабораторию сразу же, но не позднее чем через 2 часа	При заборе не использовать адекватные средства отделимого, можно использовать ингаляционные препараты, изотонический раствор NaCl, муколитики
Бронхиальный секрет	Секрет аспирируют через эндотрахеальный катетер или при бронхоскопии и собирают в стерильную посуду	
Моча	Область промежности и гениталии следует тщательно вымыть теплой водой с мылом. 5-10 мл средней утренней порции мочи собирают в стерильную посуду и доставляют в лабораторию в течение 1 часа; в случае задержки мочу в закрытой посуде можно хранить в холодильнике в течение 24 часов. <u>Забор мочи с помощью катетера.</u> Используют стерильный катетер, среднюю порцию мочи забирают в стерильную посуду. При наличии постоянного катетера следует произвести дезинфекцию собирательной трубки и собрать мочу после пункции проксимальной ее части	При заборе использовать порцию мочи, если отсутствует, то возможен забор мочи до или после мочеиспускания, осуществление за 2-3 часов мочеиспускания
Кровь	Пробы крови забирают из кубитальной вены. Кожу в месте венепункции предварительно обрабатывают йодом (или йод+спирт) в течение 1 минуты с помощью ватного тампона: следует использовать концентрические движения от места пункции к периферии. Непосредственно перед забором крови кожу обрабатывают 70% спиртом. При проведении венепункции используют стерильные перчатки, иглу и шприц. Путем венепункции получают как минимум 10 мл крови (у детей 2 мл). Кровь отбирается в шприц и вводится затем во флаконы с питательной средой; соотношение объемов крови и среды должно быть не более 1:10. Резиновую крышку флакона перед проколом иглой обрабатывают спиртом. Пробы крови для анализа на анаэробную флору лучше отбирать в вакуумные пробирки типа	1. При заборе крови использовать термометр. 2. Кровь забирают в стерильные антибиотикоцидные пробирки в случае необходимости непосредственного введения дозы препарата. 3. При заборе крови использовать оптимальные условия хранения, результаты забора проб крови для анализа на анаэробную флору лучше отбирать в вакуумные пробирки типа

	<p>Vacutainer.</p> <p>Пробы крови следует немедленно доставить в микробиологическую лабораторию; при невозможности немедленной транспортировки следует избегать охлаждения проб - их следует инкубировать при температуре 37 град С.</p>	
Спинномозговая жидкость	<p>После тщательной обработки кожи (см. кровь) в месте люмбальной пункции, с помощью стерильной иглы забирают 2 мл спинномозговой жидкости и помещают ее в стерильную пробирку с завинчивающейся крышкой. Пробы в лабораторию транспортируют немедленно (в течение 5-10 минут)</p>	Не охлажд
Плевральная, перигонеальная, синовиальная, перикардиальная жидкость	<p>После тщательной обработки кожи в месте предполагаемой пункции (см. кровь) с помощью стерильной иглы и шприца получают пробы жидкости в количестве 5 мл. При немедленной транспортировке в лабораторию пробы жидкости доставляют непосредственно в шприце, предварительно удалив иглу и надев на наконечник шприца стерильный колпачок из резины или иного материала. При невозможности немедленной транспортировки используют специальные герметичные транспортные контейнеры</p>	Избегат проб до
Поверхностные раны	<p>Первоначально следует удалить отделяемое раны в поверхностных слоях. Затем забирают материал из глубоких участков, а также из краев раны с помощью стерильного тампона, который помещают в транспортную среду, при отсутствии последней - в стерильный контейнер, который маркируется. Гной следует аспирировать в шприц.</p>	Не дос исслед лом в открыт контей подозр анаэроб следует произв тканей анализ трансп гермет контей
Закрытые абсцессы	<p>После дезинфекции кожи (см. кровь) жидкость или гной аспирируют путем пункции полости абсцесса стерильной иглой. При немедленной транспортировке полученного материала в лабораторию аспират может быть оставлен в шприце после тщательного удаления из него воздуха; иглу при этом следует снять, наконечник шприца закрыть стерильным колпачком. При отсроченной транспортировке материал для анализа помещают в герметичный транспортный контейнер</p>	При трансп избегат получе

**Список международных
непатентованных и
коммерческих названий
основных
антибактериальных
средств**

Генерическое (международное непатентованное названия INN)	Коммерческие (патентованные)
Амикацин	Амикин, Амикозит, Ликацин
Амоксициллин	Амоксил, Гоноформ, Кламоксил. Оспа Флемоксин
Амоксициллин/Клавулановая к-та	Амоклавин, Амоксиклав, Аугментин К Спектрамокс
Ампициллин	Ампен, Ампицид, Омнипен, Пенбрити Пентарцин, Пентрексил, Стандациллин
Ампициллин/Сульбактам	Уназин
Амфотерицин В	Фунгизон
Азитромицин	Зитромакс, Сумаamed
Азлоциллин	Секуропен
Азтреонам	Азактам
Бакампициллин	Пенбак, Пенглоб
Бензатинпенициллин	Ретарпен, Экстенциллин
Ванкомицин	Ванкоцин
Гентамицин	Гарамидин. Септопал
Джозамицин	Вильпрафен
Диклосацилли	Динапен, Патоцил, Стампен, Верацилл
Диритромицин	Динабак
Доксициклин	Вибромицин. Медомицин, Юнидокс
Изониазид	Нитразид, Римицид
Имипенем	Примаксин, Тиенам
Карбенициллин	Геопен. Пиопен
Кетоконазол	Низорал. Ороназол
Кларитромицин	Биаксин, Класид
Клиндамицин	Далацин С, Клеоцин, Климицин
Клоксациллин	Клобекс
Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)	Бактекод, Бактрим. Бисептол, Котрим, Орибакт, Септрин. Сульфатрим
Латамоксеф	Моксалактам, Моксам
Линкомицин	Линкоцин, Нелорен, Цилимицин
Ломефлоксацин	Максаквин
Лоракарбеф	Лорабид
Мезлоциллин	Байпен
Меропенем	Меронем. Меррем
Метациклин	Рондомицин
Метициллин	Стафциллин
Метронидазол	Клион, Метрогил, Трихопол, Флагил, Т
Мидекамицин	Макропен

Миконазол	Дактарин, Монистат
Миноциклин	Миноцин
Моксалактам	Моксам, Латамоксеф
Налидиксовая кислота	Налицид, Невиграмон, Неграм
Нафцилин	Юнипен
Нетилмицин	Гуардоцин, Нетромицин
Нистатин	Микостатин, Фунгистатин
Нитроксолин	5-Нитрокс, 5-НОК, Нибиол, Ниурон
Нитрофурантоин	Нифурантин, Фурадантин, Фурадонин
Норфлоксацин	Норбактин, Норилет, Нороксин
Оксациллин	Стапенор, Простафаин, Резистопон
Окситетрациклин	Оксимицин, Террамицин
Оксилиновая кислота	Грамурин
Офлоксацин	Таривид, Заноцин
Пефлоксацин	Абактал, Перти, Пефлацин
Пипемидисвая кислота	Палин, Пимидель
Пиперациллин	Исипен, Пипракс, Пиприл, Припрацил
Пиперациллин/Тазобактам	Тазоцин
Пиразинамид	Тизамид
Рифампицин	Бенемицин, Римактан, Рифадин, Рифам
Рокситромицин	Рулид
Ролитетрациклин	Реверин
Спарфлоксацин	Загам
Спектиномицин	Тробицин
Спирамицин	Ровамицин
Сульфадiazин	Дермазин, Сульфазин, Фламмазин
Сульфадимедин	Сульфадимезин
Сульфадиметоксин	Мадрибон
Сульфаметоксазол	Гантанол
Сульфоамометоксин/Триметоприм	Сульфатон
Тейкоплагин	Таргоцид
Тетрациклин	Ахромицин, Полициллин, Циклопар
Тикарциллин	Тикар
Тикарцилоин/Клавулановая кислота	Тиментин
Тинидазол	Тиниба, Тинигин, Триканикс, Фазижин
Тобрамицин	Бруламицин, Небцин, Обрацин
Триметоприм	Пролоприм, ТМП, Тримопан, Триприм
Триметоприм/Сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	Бактекод, Бактрим, Бисептол, Котрим, Орибакт, Сеприм, Сульфатрим
Феноксиметилпенициллин	Клиацил, Мегациллин, Оспен, Пен-ос
Флуклоксациллин	Флопен, Флупен
Флуконазол	Дифлюкан
Флуцитозин	Анкотил
Фузидиевая кислота	Фузидин
Фурагин	Солафур
Фуразолидон	Диафурон, Фуроксон
Хлорамфеникол	Берлицидин, Левометицин
Цефазолин	Анцеф, Грамаксин, Золицеф, Кефзол, I Цефамезин
Цефаклор	Альфацет, Тарацеф, Цеклор, Цефаклен
Цефалексин	Кефексин, Кефлекс, Орацеф, Оспексин Пиассан, Цепорекс, Цефаклен

Цефалоридин	Цепоран, Цепорин
Цефалотин	Кефлин
Цефапирин	Цефатрексил
Цефамандол	Кефадол, Мандокеф, Мандол
Цефиксим	Супракс, Цефепан
Цефетамет пивоксил	Глобоцеф
Цефметазол	Цефметазон
Цефодизим	Модивид
Цефокситин	Бонцефин, Мефоксин
Цефоперазон	Цефобид
Цефоперазон/Сульбактам	Сульперазон
Цефотаксим	Клафоран. Таксим, Талцеф
Цефотетан	Цефотан
Цефпиром	Кейтен, Цефром
Цефподоксим проксетил	Вантин, Орелокс
Цефрадин	Велосеф, Верасеф, Сефрамед, Сефратин, Сефрилан
Цефгазидим	Кефадим, Мироцеф, Тарицеф, фортум
Цефтабутен	Цедекс
Цефтизоксим	Цефизокс, Эпосерин, Эпоцелин
Цефтриаксон	Лендацин, Лонгацеф, Роцефин
Цефуроксим	Зинацеф. Кетоцеф, Кефурокс
Цефуроксим аксетил	Зиннат
Циклосерин	Серомицин
Ципрофлоксацин	Квинтор, Сифлокс, Ципринол, Ципро, Ципролет, Цифлозин, Цифран
Эноксацин	Пенетрекс
Эритромицин	Эрацин, Эритран, Эритроцин, Эригекс
Этамбутол	Комбутол, Миамбутол, Микобугол