Оглавление

Предисловие ... 15
Авторский коллектив ... 19
Издательская группа ... 27
Как пользоваться руководством ... 29
Список сокращений ... 31
Список сокращений названий микроорганизмов ... 34
Список условных обозначений ... 38

ВВЕДЕНИЕ ... 39

Глава 1. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и их роль в инфекционном процессе ... 40

Глава 2. Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний ... 53
Бактериемия, фунгиемия ... 53
Инфекции органов дыхания ... 55
Инфекции системы органов пищеварения ... 57
Инфекции мочевыводящих путей ... 58
Инфекции, передаваемые половым путем ... 60
Инфекции ЦНС ... 63
Инфекции органов зрения и слуха ... 64
Хирургические инфекции ... 65
Автоматизация при идентификации и определении антибиотикочувствительности микроорганизмов различных групп ... 68

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ... 71

Глава 3. Лекарственные средства для лечения бактериальных инфекций ... 72
Бета-лактамы ... 74
Пенициллины ... 86
Цефалоспорины ... 89
Карбапенемы ... 92
Монобактамы ... 94
Аминогликозиды ... 95
Макролиды ... 102
Линкозамиды ... 112
Гликопептиды ... 121
Оксазолидиноны ... 125
Тетрациклины ... 128
Хинолоны и фторхинолоны ... 134
Полимиксины ... 141
Сульфаниламиды ... 145
Нитрофураны ... 153
Оксихинолины ... 157
Нитроимидазолы ... 159
Диаминопиримидины ... 164
Сульфаниламиды, комбинированные с диаминопиримидинами ... 167
Фузидины ... 170
Фениколы ... 174

Рифамицины 176
Хиноксалины 179
Другие антибактериальные ЛС 182

Глава 4. Лекарственные средства для лечения туберкулеза 183

Глава 5. Лекарственные средства для лечения грибковых инфекций 188
Полиены 188
Азолы 189
Ингибиторы синтеза глюкана 193
Аллиламины 193
Лекарственные средства разных групп 193

Глава 6. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций 195
Аналоги нуклеотидов, ингибиторы протеаз, вирулицидные, производные амантана и лекарственные средства разных групп 197
Интерфероны 197
Индукторы интерферонов 199

Глава 7. Лекарственные средства для лечения протозойных инфекций . . . 202

Глава 8. Антисептики и раневые покрытия 205

РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 207

Глава 9. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов 208
Тонзиллит и фарингит 209
Острый средний отит 214
Наружный ограниченный отит 217
Наружный диффузный отит 219
Рожистое воспаление наружного уха 221
Перихондрит ушной раковины 223
Экзема наружного уха 225
Отомикоз 227
Синусит 229
Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс 235

Глава 10. Инфекции нижних дыхательных путей 244
Острый бронхит 245
Обострение хронического бронхита 247
Внебольничная пневмония 252
Госпитальная пневмония 261

Глава 11. Урогенитальные инфекции 270
Цистит 271
Острый гнойный пиелонефрит 276
Хронический пиелонефрит 279
Уретрит 287
Бактериальный простатит 291

Глава 12. Инфекции в акушерстве и гинекологии 298
Инфекционные заболевания наружных половых органов и влагалища (вульвовагинальная инфекция) 299
Воспалительные заболевания органов малого таза 304
Инфекционные осложнения абортов 307
Послеродовый эндометрит 309

Глава 13. Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем ... **312**
Сифилис ... 313
Гонококковая инфекция ... 323
Урогенитальный хламидиоз ... 328
Паховая гранулема ... 332
Шанкроид ... 335
Венерическая (хламидийная) лимфогранулема ... 339
Урогенитальный трихомониаз ... 342
Аногенитальные (венерические) бородавки ... 345

Глава 14. Хирургические инфекции ... **350**
Местная острая хирургическая инфекция мягких тканей ... 350
Абсцессы ... 351
Гидраденит ... 353
Лимфаденит ... 355
Лимфангиит ... 356
Мастит ... 358
Нагноившаяся липома ... 360
Панариций ... 361
Парапроктит ... 363
Пролежни ... 365
Рожа ... 368
Флегмона ... 371
Фурункулы, карбункулы ... 374
Эризипелоид ... 376
Инфекционные осложнения укусов человеком и животными ... 378
Раневые инфекции ... 379
Абдоминальные хирургические инфекции ... 385
Неосложненные абдоминальные хирургические инфекции ... 389
Осложненные абдоминальные хирургические инфекции ... 392
Инфекции костей и суставов ... 395
Остеомиелит ... 395
Инфекционный артрит ... 401
Инфекционный бурсит ... 404
Инфекция протезированного сустава ... 406

Глава 15. Инфекции сердца и сосудов ... **408**
Инфекции, связанные с катетеризацией сосудов (ИСКС) ... 409
Инфекции шунтов и трансплантатов ... 414
Цитомегаловирусная инфекция ... 416
Инфекционный эндокардит ... 418

Глава 16. Инфекции центральной нервной системы ... **424**
Бактериальный менингит ... 425
Бактериальные абсцессы мозга ... 432

Глава 17. Сепсис ... **435**

Глава 18. Инфекционные заболевания глаз ... **443**
Блефариты ... 445
Конъюнктивиты бактериальные ... 448
Конъюнктивиты вирусные ... 450
Конъюнктивиты хламидийные ... 452

Кератиты ... 455
Кератит герпетический ... 458
Кератиты бактериальные ... 461
Кератиты грибковые (кератомикозы) ... 463
Эндофтальмиты ... 464

Глава 19. Инфекции желудочно-кишечного тракта ... 466

Холера ... 467
Брюшной тиф ... 469
Паратифы А и В ... 472
Шигеллез ... 474
Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения ... 477
Заболевания, вызываемые Helicobacter pylori ... 479

Глава 20. Инфекции в онкогематологии ... 483

Глава 21. Туберкулез ... 495

Туберкулез легких ... 496
Внелегочный туберкулез ... 499

Глава 22. Инфекционные заболевания ... 502

Чума ... 504
Туляремия ... 507
Сибирская язва ... 509
Бруцеллез ... 512
Лептоспироз ... 514
Листериоз ... 516
Дифтерия ... 518
Менингококковая инфекция ... 520
Эпидемический паротит (ЭП) ... 522
Энтеровирусная инфекция (ЭВ) ... 524
Вирусные менингоэнцефалиты ... 526

Глава 23. Микозы ... 528

Кандидозы ... 529
Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз ... 533
Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз ... 536
Кандидозный менингит ... 538
Кандидозная пневмония ... 540
Кандидозный остеомиелит и кандидозный артрит ... 542
Кандидозный перитонит ... 543
Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит ... 544
Кандидозный ретинит, эндофтальмит ... 546
Кандидоз полости рта ... 547
Кандидоз пищевода ... 549
Кандидоз кожи ... 550
Кандидозная паронихия ... 551
Кандидозный онихомикоз ... 552
Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек ... 553
Кандидозный вульвовагинит ... 555
Кандидоз мочевыводящих путей ... 557
Аспергиллезы
Инвазивный аспергиллез ... 559

Хронический некротизирующий аспергиллез легких ... 561
Аспергиллома ... 562
Аллергический бронхолегочный аспергиллез ... 563
Криптококкоз ... 565
Зигомикозы ... 568
Споротрихоз ... 570
Гиалогифомикозы ... 572
Феогифомикозы ... 575
Редкие системные микозы, обусловленные дрожжевыми грибами ... 577
Пневмоцистоз ... 579
Эндемичные микозы
Бластомикоз ... 581
Кокцидиоидоз ... 583
Гистоплазмоз ... 585
Паракокцидиоидоз ... 587
Пенициллиоз ... 589
Мицетома ... 590
Хромомикоз ... 591
Дерматомикозы
Микоз гладкой кожи, кистей и стоп ... 592
Онихомикоз ... 593
Микоз волосистой части головы ... 595
Паразитарный сикоз ... 597
Отрубевидный лишай ... 598

Глава 24. Вирусные инфекции ... 602

Вирусные гепатиты ... 603
Острый вирусный гепатит A ... 605
Острый вирусный гепатит B ... 607
Острый вирусный гепатит C ... 609
Острый вирусный гепатит B + D ... 611
Острый вирусный гепатит E ... 612
Хронический гепатит B ... 613
Хронический гепатит C ... 615
Хронический гепатит D ... 617
Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции ... 619
Герпетические инфекции ... 625
Цитомегаловирусная инфекция ... 629

Глава 25. ВИЧ-инфекция и СПИД ... 635

Глава 26. Паразитарные заболевания ... 644

Амебиаз ... 645
Лямблиоз ... 649
Малярия ... 652
Лейшманиоз висцеральный ... 659
Криптоспоридиоз ... 661

Глава 27. Антимикробная профилактика инфекций ... 662

Антимикробная профилактика инфекций в амбулаторной практике ... 663
Антимикробная профилактика госпитальных инфекций в хирургической практике ... 667

РАЗДЕЛ III. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ **675**
Указатель международных и торговых наименований лекарственных средств **676**
Описания международных и торговых наименований лекарственных средств **697**
Абакавир 698
Абактал 699
Авелокс 700
Азитрокс 701
Азитромицин 703
Азлоциллин 705
Азтреонам 706
Аксетин 707
Амикацин 708
Амоксиклав 709
Аминосалициловая кислота (АСК) 712
Ампренавир 714
Амоксициллин 715
Амоксициллин/клавуланат 717
Ампициллин 719
Ампициллин/сульбактам 721
Амфотерицин В 723
Аугментин 726
Ацикловир 727
Банеоцин 729
Бензатин бензилпенициллин 730
Бензилпенициллин 731
Биноклар 733
Биопарокс 734
Бифоназол 735
Валацикловир 736
Ванкомицин 737
Ганцикловир 739
Гексикон 742
Гентамицин 742
Гризеофульвин 746
Джозамицин 747
Диданозин 748
Диоксидин 750
Дифлюкан 753
Доксициклин 754
Залцитабин 757
Заноцин 760
Зивокс 761
Зидовудин 762
Зитролид 764

Изоконазол ... 766
Изониазид ... 767
Имипенем/циластатин ... 768
Индинавир ... 770
Ирунин ... 771
Итраконазол ... 773
Канамицин ... 775
Карбенициллин ... 776
Кетоконазол ... 778
Кетоцеф ... 779
Кирин ... 782
Клабакс ... 783
Кларитромицин ... 783
Клафоран ... 785
Клацид СР ... 788
Клиндамицин ... 789
Клотримазол ... 793
Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол/триметоприм) ... 794
Ламивудин ... 797
Леворин ... 800
Левофлоксацин ... 802
Лендацин ... 803
Линезолид ... 805
Линкомицин ... 805
Ломефлоксацин ... 807
Макропен ... 809
Максипим ... 810
Мегион ... 812
Медоклав ... 813
Медофлюкон ... 813
Медоцеф ... 814
Меропенем ... 815
Метронидазол ... 816
Мидекамицин ... 819
Микомакс ... 820
Миконазол ... 821
Микоспор ... 823
Моксифлоксацин ... 824
Мупироцин ... 825
Назол ... 826
Налидиксовая кислота ... 827
Натамицин ... 828
Натрия пара-аминосалицилата гранулы ... 829
Невирапин ... 830
Неомицин ... 831
Нетилмицин ... 832

Нистатин 834
Нитроксолин 835
Нитрофурал 836
Нитрофурантоин 836
Нифурател 838
Нифуроксазид 838
Норбактин 838
Норфлоксацин 839
Оксациллин 840
Оксиконазол 842
Оксолиновая кислота 842
Олеандомицин 843
Оспамокс 844
Оспексин 845
Оспен 845
Офлоксацин 846
Офлоксин 200 848
Офрамакс 849
Пефлоксацин 850
Пипемидовая кислота 851
Пиперациллин 852
Пиперациллин/тазобактам 853
Пиразинамид 855
Полимиксин В 856
Прокаин пенициллин G 3 мега 857
Протионамид 858
Ретарпен 860
Римактазид 861
Римкур 3-ФДС 862
Римстар 4-ФДС 863
Ритонавир 864
Рифампицин 865
Ровамицин 868
Рокситромицин 869
Рулид 871
Саквинавир 872
Салин 874
Сизомицин 875
Спарфло 876
Спарфлоксацин 878
Спектиномицин 879
Спирамицин 880
Ставудин 882
Стрептомицин 883
Сульперазон 885
Сульфадиазин 886

Сульфадиметоксин ... 887
Сульфадимидин ... 888
Сульфален ... 889
Сульфацетамид ... 891
Сумамед ... 891
Таваник ... 894
Тейкопланин ... 896
Тетрациклин ... 898
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат ... 900
Тикарциллин/клавуланат ... 901
Тиротакс ... 902
Феноксиметилпенициллин ... 903
Флукозан ... 905
Флуконазол ... 906
Фромилид ... 909
Фузафунжин ... 910
Фузидиевая кислота ... 911
Фуразидин ... 915
Фуразолидон ... 916
Хемомицин ... 918
Хиконцил ... 919
Хинифурил ... 921
Хлорамфеникол ... 921
Хлорамфеникол/метилурацил ... 927
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин ... 928
Цефадроксил ... 928
Цефазолин ... 929
Цефаклор ... 930
Цефалексин ... 932
Цефалотин ... 933
Цефамандол ... 934
Цефепим ... 935
Цефиксим ... 936
Цефобид ... 937
Цефоперазон ... 938
Цефоперазон/сульбактам ... 939
Цефотаксим ... 940
Цефтазидим ... 942
Цефтибутен ... 943
Цефтизоксим ... 944
Цефтриаксон ... 945
Цефуроксим ... 946
Циклопирокс ... 948
Циклосерин ... 949
Ципробай ... 951
Ципрофлоксацин ... 952

Ципролет 954
Цифран 956
Эдицин 957
Экзодерил 959
Эконазол 960
Эреспал 961
Этамбутол 962
Эритромицин 964

ПРИЛОЖЕНИЯ 967
Приложение 1. Применение антимикробных лекарственных средств у пациентов с почечной недостаточностью 968
Приложение 2. Применение антимикробных лекарственных средств при беременности и грудном вскармливании 971
Приложение 3. Применение антимикробных лекарственных средств у детей 974
Приложение 4. Применение антимикробных лекарственных средств у новорожденных 983
Приложение 5. Особенности применения лекарственных средств у пациентов пожилого возраста 985
Приложение 6. Взаимодействие лекарственных средств и пищи 991
Приложение 7. Национальный календарь профилактических прививок 993
Приложение 8. Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям 994

Указатель заболеваний 997
Указатель таблиц 999
Указатель рисунков 1001
Указатель реферативных обзоров 1001

Предисловие

Инфекционные заболевания представляют актуальную проблему человечества в целом и современной медицины в частности. Инфекции являются одной из ведущих причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. Несмотря на появление в распоряжении врачей в середине XX века лекарственных средств для этиотропного лечения инфекционных заболеваний, проблема антимикробной терапии остается и будет оставаться принципиально важной и в текущем столетии.

Во-первых, это связано с тем, что победа над одними инфекционными заболеваниями, такими как оспа, чума, сопровождается появлением новых болезней. В последние годы прошлого столетия были открыты новые возбудители инфекционных заболеваний — вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита C, D и E, вирус Эбола, прионы и др. Кроме того, в XXI веке проблема биотерроризма из теоретической стала реальной угрозой.

Во-вторых, исследования последних лет позволили установить этиологическую роль микробных агентов у заболеваний, ранее считавшихся неинфекционными, таких как язва желудка (*Helicobacter pylori*), болезнь Крона (*Tropheryma whippelii*), саркома Капоши (герпес-вирус 8 типа), лимфома Беркита (вирус Эпштейна—Барра), реактивный артрит (*Chlamydia trachomatis, Yersinia spp.*); обсуждается роль *Chlamydia pneumoniae* и цитомегаловируса при коронарном атеросклерозе, энтеровирусов при инсулин-зависимом сахарном диабете, герпес-вирусов 1 типа при болезни Альцгеймера, борнавирусов при депрессии, инфекции при ревматоидном артрите и гранулематозе Вегенера.

В-третьих, эффективная борьба с инфекционными заболеваниями осложняется глобальным ростом резистентности микроорганизмов к антимикробным средствам. В наибольшей степени эта проблема актуальна в лечебно-профилактических учреждениях (устойчивость возбудителей госпитальных инфекций к антибактериальным средствам). Такие возбудители, как метициллинорезистентные стафилококки, ванкомицинорезистентные энтерококки, карбапенеморезистентная синегнойная палочка, широко распространены в отделениях интенсивной терапии стационаров и обычно характеризуются также устойчивостью ко многим другим группам антимикробных средств.

Устойчивость микроорганизмов, ранее считавшаяся актуальной только для стационаров, в последние годы становится все более значимой в популяции. В 90-е годы прошлого столетия широко обозначилась проблема устойчивости пневмококков к пенициллинам, макролидам, тетрациклинам, пиогенного стрептококка — к макролидам, шигелл — к аминопенициллинам, тетрациклину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, гонококков — к пенициллину. Настораживает все большее распространение полирезистентных штаммов микобактерий туберкулеза и вируса иммунодефицита человека, устойчивого к средствам базовой терапии.

Проблема резистентности во многом обусловлена широким и часто нерациональным использованием антимикробных средств. Необоснованное назначение антибактериальных препаратов как в амбулаторной практике, так и в стационаре, по самым скромным подсчетам, может достигать 50%. Широко распространена практика назначения антибиотиков при респираторных инфекциях вирусной этиологии, антимикотиков — для профилактики кандидоза при проведении антибиотикотерапии. Исследования показывают, что ограничение использования отдельных групп антибактериальных препаратов позволяет снизить рост устойчивости микроорганизмов, элиминировать устойчивые штаммы и даже частично восстановить чувствительность некоторых возбудителей. Вместе с тем, создание и внедрение в клинику новых антимикробных средств происходит достаточно медленно и связано с большими финансовыми затратами (стоимость разработки нового антибиотика в настоя-

щее время может достигать 1 млрд долларов США). В частности, в ближайшие 5 лет в клинической практике не ожидается появления новых антибактериальных средств, направленных на лечение резистентных грамотрицательных инфекций. Таким образом, разумное и бережное отношение к имеющимся антимикробным средствам — одна из важнейших задач современной антимикробной химиотерапии.

Основная цель настоящего руководства по рациональной антимикробной химиотерапии — представить современный взгляд с позиций доказательной медицины на проблему разумного и рационального применения антимикробных средств для лечения инфекционных заболеваний. Свидетельством актуальности данной проблемы является тот факт, что за рубежом ежегодно издается или переиздается 2—3 руководства по лечению инфекционных заболеваний. В нашей стране первое полноценное издание по этой проблеме "Рациональная антибиотикотерапия" (С.М. Навашин, И.П. Фомина) вышло в 70-х годах и несколько раз переиздавалось. К сожалению, переиздания этой книги не было более 15 лет.

Настоящее руководство по рациональной антимикробной химиотерапии является первым в нашей стране полноценным изданием на эту тему, в котором представлены не только проблемы рационального выбора антимикробных средств и тактики их применения, но и вопросы этиологии, механизмов развития инфекции, клиники, современный взгляд на диагностику заболеваний и дифференциальный диагноз с синдромно-сходной патологией. В разделе клинических рекомендаций представлен взвешенный современный взгляд на рациональный выбор антимикробных средств с позиций доказательной медицины и с учетом мнений ведущих специалистов, дана тактика лечения, в том числе при неэффективности стартовой терапии, приведены критерии эффективности лечения и типичные ошибки, наблюдаемые в клинической практике.

Рекомендованные антимикробные средства приведены в соответствии с их международными непатентованными названиями (INN). Исключением являются лекарственные средства, для которых нет официально утвержденных непатентованных названий, некоторые комбинированные лекарственные средства и антибактериальные препараты для местного применения.

Руководство по рациональной антимикробной химиотерапии состоит из введения, трех основных разделов и справочных материалов. Во введении приводятся основы клинической микробиологии для клиницистов и микробиологов.

В первом разделе представлена подробная характеристика основных групп антимикробных средств. При описании групп используется классический подход к построению материала, принятый в клинической фармакологии: основная характеристика группы, антимикробная активность, резистентность, фармакокинетика, показания, противопоказания, меры предосторожности, режим дозирования и применения, побочные эффекты. Следует отметить, что приведенные показания к применению антимикробных средств разработаны на основании взвешенного мнения экспертов с позиций доказательной медицины с учетом сложившейся клинической практики и данных контролируемых клинических исследований, современного состояния резистентности в России, а также позиций фармакоэкономики.

Во втором разделе приводятся рекомендации по рациональной фармакотерапии основных инфекционных заболеваний, причем последние сгруппированы либо по локализации инфекции (инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и т.д.), либо по этиологическому фактору (микозы, вирусные инфекции). Особый раздел в руководстве — инфекционные заболевания, вызванные патогенными бактериями и вирусами (зоонозы, воздушно-капельные антропонозы и др.), а также протозойные заболевания.

В третьем разделе приводится подробная характеристика антибактериальных, противогрибковых, противовирусных и противопростейших лекарственных средств. Для

удобства читателей описание всех препаратов унифицировано.

В книге также представлены реферативные обзоры и описания препаратов, предоставленные фармацевтическими компаниями-спонсорами или подготовленные на основании их данных. Все эти материалы специально отмечены, причем особо выделены материалы компаний, отредактированные нами.

Антимикробная химиотерапия является междисциплинарной проблемой современной медицины. Настоящее руководство по рациональной антимикробной химиотерапии предназначено для врачей всех специальностей — клинических фармакологов, интернистов, хирургов, педиатров, инфекционистов, микробиологов, иммунологов, — тех, кто в своей практической работе встречается с инфекциями и назначает антимикробные средства. Редакторы и авторский коллектив будут признательны читателям за все пожелания и замечания, которые возникнут в процессе использования настоящего руководства.

В.П. Яковлев
С.В. Яковлев

Изданию руководства оказали поддержку

Альянс клинических химиотерапевтов
и микробиологов

▪

Ассоциация ревматологов России

▪

Всероссийское научное
общество пульмонологов

▪

Всероссийское научно-медицинское
общество хирургов

▪

Российская
гастроэнтерологическая ассоциация

▪

Российское
общество оториноларингологов

▪

Российское
общество урологов

▪

Федерация
анестезиологов-реаниматологов России

▪

Общество
клинических исследователей

▪

Московское научно-практическое общество
оториноларингологов

▪

Московское научное медицинское общество
дерматологов и венерологов

▪

Гематологическая секция
Московского городского научного общества
терапевтов

Авторский коллектив

Общая редакция
Яковлев Владимир Петрович, д.м.н., профессор
Яковлев Сергей Владимирович, д.м.н., профессор

Авторы

ЯКОВЛЕВ Владимир Петрович
д.м.н., профессор

Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций, руководитель (г. Москва)

— *Предисловие — с* **С.В. Яковлевым;**
— *Введение;*
— *Хинолоны и фторхинолоны*

ЯКОВЛЕВ Сергей Владимирович
д.м.н., профессор

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Кафедра госпитальной терапии № 2, профессор (г. Москва)

— *Предисловие — с* **В.П. Яковлевым;**
— *Бета-лактамы — с* **С.В. Сидоренко***;*
— *Гликопептиды;*
— *Оксазолидиноны;*
— *Инфекции нижних дыхательных путей — с* **Л.И. Дворецким***;*
— *Урогенитальные инфекции — с* **И.И. Деревянко**

АЛЕКСАНДРОВА Ирина Александровна
к.м.н.

Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Лаборатория микробиологии, заведующий (г. Москва)

— *Инфекции центральной нервной системы — с* **В.Б. Белобородовым**

АСЦАТУРОВА Ольга Роальдовна
к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника акушерства и гинекологии, 2-е акушерское отделение, врач (г. Москва)

— *Инфекции в акушерстве и гинекологии — с* **А.П. Никоновым**

БЕЛОБОРОДОВ Владимир Борисович
д.м.н., профессор

Российская медицинская академия последипломного образования, Кафедра инфекционных болезней, профессор (г. Москва)

— *Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций;*
— *Инфекции сердца и сосудов ;*
— *Инфекции центральной нервной системы — с* **И.А. Александровой***;*
— *ВИЧ-инфекция и СПИД*

БЕЛОВ Борис Сергеевич
к.м.н.

Институт ревматологии РАМН, Отдел изучения механизмов и коррекции аутоиммунитета, Лаборатория изучения аутоиммунитета, старший научный сотрудник (г. Москва)

— *Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (Тонзиллит и фарингит);*
— *Антимикробная профилактика инфекций (в амбулаторной практике)*

БЛАТУН Леонид Александрович
к.м.н.

Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, Лаборатория профилактики и лечения бактериальных инфекций, старший научный сотрудник (г. Москва)

— *Хирургические инфекции (Местная острая хирургическая инфекция мягких тканей; Раневые инфекции)*

БУЕВЕРОВ Алексей Олегович
к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Кафедра семейной медицины, Курс "Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии", ассистент курса (г. Москва)

— *Вирусные инфекции (Вирусные гепатиты) — с* **В.Т. Ивашкиным, М.В. Маевской**

БУРНЕВИЧ Славомир Збигневович
к.м.н.

Российский государственный медицинский университет, Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии, доцент (г. Москва)

— *Хирургические инфекции (Абдоминальные хирургические инфекции) — с* **Б.Р. Гельфандом, Е.Б. Гельфанд, М.И. Филимоновым**

ГЕЛЬФАНД Борис Романович
д.м.н., профессор

Российский государственный медицинский университет, Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии, заведующий курсом (г. Москва)

— *Хирургические инфекции (Абдоминальные хирургические инфекции) — с* **С.З. Бурневичем, Е.Б. Гельфанд, М.И. Филимоновым**

ГЕЛЬФАНД Елизавета Борисовна
к.м.н.

Российский государственный медицинский университет, Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии, ассистент (г. Москва)

— *Хирургические инфекции (Абдоминальные хирургические инфекции) — с* **С.З. Бурневичем, Б.Р. Гельфандом, М.И. Филимоновым**

ГУЧЕВ Игорь Анатольевич

Смоленский гарнизонный госпиталь Минобороны России, Отделение пульмонологии, начальник (г. Смоленск)

— *Макролиды — с* **А.И. Синопальниковым***;*
— *Линкозамиды — с* **А.И. Синопальниковым**

ДВОРЕЦКИЙ Леонид Иванович
д.м.н., профессор

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Кафедра госпитальной терапии № 2, заведующий (г. Москва)

— *Инфекции нижних дыхательных путей — с* **С.В. Яковлевым**

ДЕРЕВЯНКО Ирина Игоревна
д.м.н.

НИИ урологии Минздрава России, Отдел клинической микробиологии, руководитель (г. Москва)

— *Урогенитальные инфекции — с* **С.В. Яковлевым**

ЕРШОВ Феликс Иванович
академик РАМН, д.м.н., профессор

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Отдел интерферонов, руководитель (г. Москва)

— *Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций;*
— *Вирусные инфекции (Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции; Герпетические инфекции; Цитомегаловирусная инфекция)*

ЗАХАРЕНКО Сергей Михайлович
к.м.н.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Кафедра инфекционных болезней, старший преподаватель (г. С.-Петербург)

— *Инфекционные заболевания — с* **Ю.В. Лобзиным, В.В. Пилипенко**

ЗУБКОВ Михаил Николаевич
д.м.н., профессор

Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд, заместитель главного врача по Районному консультативному диагностическому центру (г. Москва)

— *Хирургические инфекции (Инфекции костей и суставов);*
— *Антимикробная профилактика инфекций (в хирургической практике)*

ИВАШКИН Владимир Трофимович
академик РАМН, д.м.н., профессор

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника пропедевтики, внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, директор (г. Москва)

— *Вирусные инфекции (Вирусные гепатиты) — с* **А.О. Буеверовым, М.В. Маевской**

КИСИНА Вера Ивановна
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Минздрава России, Отделение урогенитальных инфекций, заведующий (г. Москва)

— *Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (Гонококковая инфекция; Урогенитальный хламидиоз; Паховая гранулема; Шанкроид; Венерическая (хламидийная) лимфогранулема; Урогенитальный трихомониаз; Аногенитальные (венерические) бородавки)*

КЛИМКО Николай Николаевич
д.м.н., профессор

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Кафедра клинической микологии, заведующий (г. С.-Петербург)

— *Лекарственные средства для лечения грибковых инфекций;*
— *Микозы*

КЛЯСОВА Галина Александровна
к.м.н.

Гематологический научный центр РАМН, Лаборатория клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии, руководитель (г. Москва)

— *Инфекции в онкогематологии*

КРЮКОВ Андрей Иванович
д.м.н., профессор

Московский научно-практический центр оториноларингологии Департамента здравоохранения, директор (г. Москва)

— *Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (Острый средний отит; Наружный диффузный отит; Рожистое воспаление наружного уха; Перихондрит ушной раковины; Экзема наружного уха; Отомикоз; Синусит; Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс)*

ЛОБЗИН Юрий Владимирович
чл.-корр. РАМН, д.м.н., профессор

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, заместитель начальника по научной работе (г. С.-Петербург)

— *Инфекции желудочно-кишечного тракта (Кишечные инфекции);*
— *Инфекционные заболевания —* *с* **С.М. Захаренко, В.В. Пилипенко**

ЛОСЕВА Ольга Казимировна
д.м.н., профессор

Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Минздрава России, Отделение сифилитологии, заведующий (г. Москва)

— *Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (Сифилис)*

МАЕВСКАЯ Марина Викторовна
к.м.н.

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Отделение гепатологии, заведующий (г. Москва)

— *Вирусные инфекции (Вирусные гепатиты) — с* **А.О. Буеверовым, В.Т. Ивашкиным**

МАЙЧУК Юрий Федорович
д.м.н., профессор

Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Отдел инфекционных и аллергических болезней глаз, руководитель (г. Москва)

— *Инфекционные заболевания глаз*

МАЛЕЕВ Виктор Васильевич
академик РАМН, д.м.н., профессор

ЦНИИ эпидемиологии Минздрава России, заместитель директора (г. Москва)

— *Паразитарные заболевания — с* **А.К. Токмалаевым, Е.А. Султановой**

МИТРОХИН Сергей Дмитриевич
д.м.н.

Московская городская онкологическая больница № 62, Кабинет лечения и профилактики бактериальных инфекций, заведующий (п/о Степановское, Красногорский р-н, Московская обл.)

— *Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний (Бактериемия, септицемия, фунгиемия; Инфекции органов дыхания; Инфекции системы органов пищеварения; Инфекции мочевыводящих путей; Инфекции, передаваемые половым путем; Инфекции ЦНС; Инфекции органов зрения и слуха; Хирургические инфекции)*

НИКОНОВ Андрей Павлович
д.м.н., профессор

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Клиника акушерства и гинекологии, 2-е акушерское отделение, руководитель (г. Москва)

— *Инфекции в акушерстве и гинекологии — с* **О.Р. Асцатуровой**

ПАДЕЙСКАЯ Елена Николаевна
д.м.н., профессор

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, член президиума (г. Москва)

— *Сульфаниламиды;*
— *Нитрофураны;*
— *Оксихинолины;*
— *Нитроимидазолы;*
— *Диаминопиримидины;*
— *Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом;*
— *Фузидины;*
— *Фениколы;*
— *Хиноксалины*

ПИЛИПЕНКО Василий Викторович
к.м.н.

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Кафедра инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД, доцент (г. С.-Петербург)

— *Инфекционные заболевания — с* **С.М. Захаренко, Ю.В. Лобзиным**

СИДОРЕНКО Сергей Владимирович
д.м.н., профессор

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра "Микробиология и химиотерапия", профессор (г. Москва)

— *Бета-лактамы — с* **С.В. Яковлевым***;*
— *Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и их роль в инфекционном процессе;*
— *Инфекции желудочно-кишечного тракта (Заболевания, вызываемые Helicobacter pylori)*

СИНОПАЛЬНИКОВ Александр Игоревич
д.м.н., профессор

Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России, Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии, начальник (г. Москва)

— *Макролиды — с* **И.А. Гучевым***;*
— *Линкозамиды — с* **И.А. Гучевым**

СКАЛА Лариса Захаровна
к.м.н.

Учебно-исследовательский центр при ГКБ № 15, руководитель (г. Москва)

— *Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний (Автоматизация при идентификации и определении антибиотикочувствительности микроорганизмов различных групп)*

СОКОЛОВА Галина Борисовна
д.м.н., профессор

НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Терапевтический отдел, заведующий (г. Москва)

— *Лекарственные средства для лечения туберкулеза;*
— *Туберкулез*

СУЛТАНОВА Елена Анатольевна

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Урологическая клиника, врач (г. Москва)

— *Паразитарные заболевания — с* **В.В. Малеевым, А.К. Токмалаевым**

ТОКМАЛАЕВ Анатолий Карпович
д.м.н., профессор

Российский университет дружбы народов, Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, заведующий (г. Москва)

— *Лекарственные средства для лечения протозойных инфекций — с* **Е.А. Ушкаловой**;
— *Паразитарные заболевания —* *с* **В.В. Малеевым, Е.А. Султановой**

УШКАЛОВА Елена Андреевна
д.м.н.

Российский университет дружбы народов, Кафедра общей и клинической фармакологии, доцент (г. Москва)

— *Лекарственные средства для лечения протозойных инфекций —* *с* **А.К. Токмалаевым**;
— *Приложение 3. Применение антимикробных лекарственных средств у детей;*
— *Приложение 5. Особенности применения лекарственных средств у пациентов пожилого возраста;*
— *Приложение 6. Взаимодействие лекарственных средств и пищи —* *с* **И.М. Шугуровой**

ФИЛИМОНОВ Михаил Иванович
д.м.н., профессор

Российский государственный медицинский университет, Кафедра факультетской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии и антимикробной химиотерапии, профессор (г. Москва)

— *Хирургические инфекции (Абдоминальные хирургические инфекции) — с* **С.З. Бурневичем, Б.Р. Гельфандом, Е.Б. Гельфанд**

ФОМИНА Инесса Петровна
д.м.н., профессор

ГУП Научный центр по антибиотикам (г. Москва)

— *Аминогликозиды;*
— *Тетрациклины;*
— *Полимиксины;*
— *Рифамицины*

ШЛЯПНИКОВ Сергей Алексеевич
д.м.н., профессор

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова, Кафедра хирургических инфекций, заведующий (г. С.-Петербург)

— *Сепсис*

ШУГУРОВА Ирина Михайловна

Институт молекулярной генетики РАН, Лаборатория молекулярной генетики соматических клеток, научный сотрудник (г. Москва)
— *Описания торговых наименований антимикробных лекарственных средств;*

— *Указатель антимикробных лекарственных средств;*
— *Приложение 1. Применение антимикробных лекарственных средств у пациентов с почечной недостаточностью;*
— *Приложение 2. Применение антимикробных лекарственных средств при беременности и грудном вскармливании;*
— *Приложение 4. Применение антимикробных лекарственных средств у новорожденных;*
— *Приложение 6. Взаимодействие лекарственных средств и пищи* — с **Е.А. Ушкаловой**

Научные редакторы
Буслаева Галина Николаевна, д.м.н., профессор
Виноградова Ольга Александровна, к.м.н.
Карпов Олег Ильич, д.м.н.
Расковалова Татьяна Юрьевна, к.м.н.
Смирнова Людмила Борисовна, к.б.н.
Степенский Андрей Борисович, к.м.н.
Султанова Елена Анатольевна
Ушкалова Елена Андреевна, д.м.н.

Издательская группа

Крестинский Юрий Александрович	Председатель Правления Группы компаний "Бионика"
Мефодовский Владимир Анатольевич	Генеральный директор Издательства "Литтерра"
Кублицкая Татьяна Викторовна	Директор проекта "Рациональная фармакотерапия"
Сахнюк Ольга Анатольевна	Выпускающий редактор
Кузнецова Алина Алексеевна	Технический редактор
Сепетчян Карина Владимировна	Младший редактор
Зубарева Ольга Петровна	Литературный редактор
Крылова Марина Николаевна	Литературный редактор
Лебедева Людмила Анатольевна	Литературный редактор
Лужкова Алла Владимировна	Литературный редактор
Молчанова Ирина Константиновна	Литературный редактор
Осипова Любовь Александровна	Литературный редактор
Русанова Дина Филипповна	Литературный редактор
Зубенко Наталия Николаевна	Корректор
Хомяков Сергей Анатольевич	Менеджер по продажам
Буравова Лариса Ивановна	Ассистент менеджера по продажам
Борисоглебский Николай Петрович	Генеральный директор ОАО "Издательство "Бионика"
Крылов Дмитрий Анатольевич	Руководитель Отдела дизайна, набора и верстки
Салюк Наталия Ивановна	Оператор компьютерной верстки
Турба Алексей Алексеевич	Оператор компьютерной верстки
Лындина Марина Анатольевна	Художественный редактор

Крайнев Михаил Иванович	Художник-дизайнер
Вознесенская Екатерина Вячеславовна	Оператор компьютерного набора
Останкова Елена Сергеевна	Оператор компьютерного набора
Надворская Наталия Георгиевна	Ведущий менеджер по полиграфии
Смирнов Юрий Николаевич	Менеджер по полиграфии

Шарапова Екатерина Александровна	Генеральный директор Рекламного агентства "Аарон Ллойд"
Моисеева Валентина Сергеевна	Руководитель проекта "Рациональная фармакотерапия"
Бурдакова Юлия Олеговна	Менеджер по рекламе

Как пользоваться руководством

Все тома серии "Рациональная фармакотерапия" построены по единой структуре, разработанной редакционным советом серии и издательством "Литтерра". Ниже дана характеристика основных разделов, справочно-информационного аппарата и отдельных элементов Руководства, посвященного рациональной антимикробной фармакотерапии.

Основные разделы

Раздел I. Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств

Классы антимикробных ЛС описаны по структуре, включающей следующие элементы:

- антимикробная активность;
- механизм действия;
- фармакокинетика;
- применение;
- противопоказания;
- побочное действие;
- взаимодействия.

Раздел II. Клинические рекомендации по лечению инфекционных заболеваний

Заболевания описаны по единой структуре, включающей следующие элементы:

- этиология, патогенез, клиническая картина;
- перечень клинических исследований, диагноз, дифференциальный диагноз;
- детальные схемы рациональной фармакотерапии основного заболевания, различных стадий его течения и поражений разной формы;
- тактика ведения различных групп пациентов (дети, беременные, пожилые, пациенты с сопутствующими и сочетающимися заболеваниями);
- ошибки и необоснованные назначения;
- прогноз и оценка результатов лечения.

Раздел III. Справочная информация

Указатель международных и торговых наименований ЛС содержит алфавитный список упомянутых в руководстве ЛС и служит для быстрого поиска синонимов ЛС.

Описания упомянутых в Разделах I и II антимикробных ЛС расположены в алфавитном порядке и включают их полную клинико-фармакологическую характеристику.

Приложения

Сводная информация по особенностям применения антимикробных ЛС у различных групп пациентов:

- новорожденные и дети;
- пожилые;
- беременные и кормящие;
- пациенты с заболеваниями почек, печени.

Справочно-информационный аппарат

Указатели описаний ЛС

Внутри каждой статьи Разделов I и II помещены Указатели описаний ЛС, содержащие следующую информацию:

- группы и международные наименования ЛС, упомянутых в данной статье;
- торговые наименования ЛС (если наряду с упоминанием в статье МНН этого ЛС в Разделе III помещено его описание);
- ссылки на страницы Раздела III, где помещены описания ЛС, упомянутых в данной статье.

ЛС, не зарегистрированные в РФ, отмечены в Указателях одной звездочкой*, аннулированные — двумя звездочками**, находящиеся в процессе перерегистрации — тремя звездочками***.

Указатель заболеваний

Алфавитный перечень всех заболеваний, описанных в Разделе II, с указанием страниц.

Указатели таблиц и рисунков

Перечни всех таблиц и рисунков, помещенных в Разделах I и II, с указанием страниц.

Указатель реферативных обзоров

Материалы, предоставленные компаниями-спонсорами или подготовленные на основе их информации и опубликованные в Разделах I и II в виде примеров и дополнений к авторскому тексту с указанием страниц.

Схемы лечения

В схемы лечения (схемы фармакотерапии) включены следующие элементы: наименование ЛС, доза, кратность и продолжительность приема, путь введения. Основные принципы построения схем лечения:

- каждая схема начинается с новой строки;
- в начале схемы указывается ЛС (используются только международные наименования ЛС или действующие вещества для комбинированных ЛС);
- знак "+" внутри схемы обозначает "**необходимое сочетание ЛС**";
- знак "±" внутри схемы обозначает "**возможное сочетание ЛС**";
- схемы располагаются в алфавитном порядке, а знак "**;**" в конце каждой схемы эквивалентен словам "или", "либо" и означает, что **схемы равнозначны**;
- схемы сгруппированы по пути введения ЛС (схемы приема ЛС внутрь, схемы в/м или в/в введения и т.д.) и/или по продолжительности приема (схемы однократного приема ЛС, схемы для ЛС, принимаемых в течение 3 сут и т.д.).

Список сокращений

AUC — площадь под кривой "концентрация—время"
BDNA — метод определения концентрации РНК ВИЧ
CD4+ — лимфоциты-хелперы
C_{max} — пик концентрации лекарственного вещества в крови
CN — коагулазонегативные штаммы
ER — эритромицинорезистентные штаммы
F — биодоступность
MAC — Mycobacterium avium complex
MR — метициллинорезистентные штаммы
MRSA — метициллинорезистентный *S. aureus*
MS — метициллиночувствительные штаммы
MSSA — метициллиночувствительный *S. aureus*
PR — пенициллинорезистентные штаммы
PS — пенициллиночувствительные штаммы
RT-PCR — метод определения концентрации РНК ВИЧ
$T_{1/2}$ — период полувыведения лекарственного вещества
T_{max} — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества
VanA, VanB — фенотипы устойчивости к гликопептидам
V_d — объем распределения препарата
VR — ванкомицинорезистентные штаммы
VRE — ванкомицинорезистентные энтерококки
VS — ванкомициночувствительный штамм

АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез
АБП — антимикробная профилактика
АВК — аденовирусный конъюнктивит
АРВП — антиретровирусные лекарственные средства
АРВТ — антиретровирусная терапия
АХИ — абдоминальная хирургическая инфекция
БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
БВ — бактериальный вагинит
БЛЛ — бронхолегочный лаваж
БОС — бронхообструктивный синдром
В/в — внутривенно
В/м — внутримышечно
ВААРВТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГ — вирус герпеса
ВЖ — выведение лекарственных средств с желчью
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВИЭФ — встречный иммунэлектрофорез
ВЛТ — внелегочный туберкулез
ВМ — выведение лекарственных средств с мочой
ВН — вирусная нагрузка
ВП — внебольничные пневмонии
ВПГ — вирус простого герпеса
ВЧД — внутричерепное давление
ГОМ — гематогенный остеомиелит
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ИБ — инфекционный бурсит
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИП — ингибиторы протеазы
ИП — интраоперационная профилактика
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
ИПТС — инфекция протезированного тазобедренного сустава
ИФА — иммуноферментный анализ
ИЭ — инфекционный эндокардит
КК — клиренс креатинина
КТ — компьютерная томография
ЛП — люмбальная пункция
ЛС — лекарственное средство
МАО — моноаминоксидаза
МБТ — микобактерии туберкулеза
мес — месяц
МРС — метициллинорезистентные стафилококки
нед — неделя
НИОТ — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
О-АГА — реакция О-агрегатгемагглютинации
ОБ — острый бронхит
ОВГ — острый вирусный гепатит
ОГА — острый гнойный артрит
ОДК — острый диссеминированный кандидоз
ОИ — оппортунистическая инфекция
ОМ — остеомиелит
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАБК — парааминобензойная кислота
ПАЭ — постантибиотический эффект
ПМК — пролапс митрального клапана
ПОН — полиорганная дисфункция/недостаточность
ПСБ — пенициллинсвязывающие белки
ПТЛС — противотуберкулезные лекарственные средства
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭ — послеродовой эндометрит
р/сут — раз в сутки
РАЛ — реакция агглютинации латекса
РИА — радиоиммунный анализ
РИФ — реакция иммунофлюоресценции
РКА — реакция коагглютинации
РНГА — реакция непрямой гемагглютинации
РНК — рибонуклеиновая кислота
РПГА — реакция пассивной гемагглютинации
РС-вирус — респираторно-синцитиальный вирус
РФТ — рациональная фармакотерапия
СВ — связывание лекарственного средства с белками крови и тканей
СВР — системная воспалительная реакция
СМЖ — спинномозговая жидкость
ССВР — синдром системной воспалительной реакции
сут — сутки

ТКСК — трансплантаты кроветворных стволовых клеток
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФЛ — ультрафиолетовая лампа
ХБ — хронический бронхит
ХВГ — хронический вирусный гепатит
ХГ — хронический гепатит
ХДК — хронический диссеминированный кандидоз
ХККС — хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек
ХП — химиопрофилактика
ЦМВИ — цитомегаловирусная инфекция
ЦНС — центральная нервная система
ч — час
ЧМТ — черепно-мозговая травма
ЭБВ — вирус Эпштейна—Барра
ЭВ — энтеровирусная инфекция
ЭКК — эпидемический кератоконъюнктивит
ЭП — эпидемический паротит
ЯМР — ядерно-магнитный резонанс

Список сокращений названий микроорганизмов

A. actinomycetemcomitans — *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
A. baumannii — *Acinetobacter baumannii*
A. calcoaceticus — *Acinetobacter calcoaceticus*
A. conicus — *Aspergillus conicus*
A. flavus — *Aspergillus flavus*
A. fumigatus — *Aspergillus fumigatus*
A. haemolyticum — *Arcanobacterium haemolyticum*
A. hydrophila — *Aeromonas hydrophila*
A. israelii — *Actinomyces israelii*
A. nidulans — *Asperhillus nidulans*
A. niger — *Aspergillus niger*
A. terreus — *Aspergillus terreus*
B. abortus — *Brucella abortus*
B. afzelii — *Borrelia afzelii*
B. anthracis — *Bacillus anthracis*
B. bivius — *Bacteroides bivius*
B. burgdorferi — *Borrelia burgdorferi*
B. canis — *Brucella canis*
B. cepacia — *Burkholderia cepacia*
B. cereus — *Bacillus cereus*
B. coli — *Balantidium coli*
B. dermatitidis — *Blastomyces dermatitidis*
B. forsythus — *Bacteroides forsythus*
B. fragilis — *Bacteroides fragilis*
B. garinii — *Borrelia garinii*
B. henselae — *Bartonella henselae*
B. lusitaniae — *Borrelia lusitaniae*
B. melitensis — *Brucella melitensis*
B. pertussis — *Bordetella pertussis*
B. recurrentis — *Borrelia recurrentis*
B. suis — *Brucella suis*
C. albicans — *Candida albicans*
C. botulinum — *Clostridium botulinum*
C. burnetii — *Coxiella burnetii*
C. difficile — *Clostridium difficile*
C. diphtheriae — *Corynebactirium diphtheriae*
C. diversus — *Citrobacter diversus*
C. fetus — *Campylobacter fetus*
C. freundii — *Citrobacter freundii*
C. glabrata — *Candida glabrata*
C. granulomatis — *Calymmatobacterium granulomatis*
C. guillermondii — *Candida guillermondii*
C. immitis — *Coccidioides immitis*
C. jeikeium — *Corynebacterium jeikeium*
C. jejuni — *Campylobacter jejuni*
C. krusei — *Candida krusei*
C. lusitaniae — *Candida lusitaniae*
C. micros — *Coryneacterium micros*
C. minutissimum — *Corynebactirium minutissimum*
C. neoformans — *Cryptococcus neoformans*

C. parapsilosis — *Candida parapsilosis*
C. parvum — *Cryptosporidium parvum*
C. perfringens — *Clostridium perfringens*
C. pneumoniae — *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*
C. psittaci — *Chlamydophila (Chlamydia) psittaci*
C. rectus — *Campylobacter rectus*
C. rugosa — *Candida rugosa*
C. tetani — *Clostridium tetani*
C. trachomatis — *Chlamydia trachomatis*
C. tropicalis — *Candida tropicalis*
D. latum — *Diphyllobothrium latum*
E. aerogenes — *Enterobacter aerogenes*
E. casseliflavus — *Enterococcus casseliflavus*
E. cloacae — *Enterobacter cloacae*
E. coli — *Escherichia coli*
E. corrodens — *Eikenella corrodens*
E. faecalis — *Enterococcus faecalis*
E. faecium — *Enterococcus faecium*
E. flavesens — *Enterococcus flavesens*
E. floccosum — *Epidermophyton floccosum*
E. gallinarum — *Enterococcus gallinarum*
E. histolytica — *Entamoeba histolytica*
E. multilocularis — *Echinococcus multilocularis*
E. rhusiopathiae — *Erysipelothrix rhusiopathiae*
F. meningosepticum — *Flavobacterium meningosepticum*
F. moliniforme — *Fusarium moliniforme*
F. nucleatum — *Fusobactirium nucleatum*
F. oxysporum — *Fusarium oxysporum*
F. solani — *Fusarium solani*
F. tularensis — *Francisella tularensis*
G. lamblia — *Giardia lamblia*
G. vaginalis — *Gardnerella vaginalis*
H. aphrophilus — *Haemophilus aphrophilus*
H. capsulatum — *Histoplasma capsulatum*
H. ducreyi — *Haemophilus ducreyi*
H. heilmannii — *Helicobacter heilmannii*
H. influenzae — *Haemophilus influenzae*
H. pylori — *Helicobacter pylori*
H. simplex — *Herpes simplex*
K. pneumoniae — *Klebsiella pneumoniae*
L. aethiopica — *Leishmania aethiopica*
L. buccalis — *Leptotrichia buccalis*
L. brazilliensis — *Leishmania brazilliensis*
L. donovani — *Leishmania donovani*
L. interrogans — *Leptospira interrogans*
L. intestinalis — *Lamblia intestinalis*
L. mexicana — *Leishmania mexicana*
L. monocytogenes — *Listeria monocytogenes*
L. peruviana — *Leishmania peruviana*
L. pneumophila — *Legionella pneumophila*
L. tropica major — *Leishmania tropica major*

L. tropica minor — *Leishmania tropica minor*
M. avium — *Mycobacterium avium*
M. canis — *Microsporum canis*
M. catarrhalis — *Moraxella catarrhalis*
M. fortuitum — *Mycobacterium fortuitum*
M. furfur — *Malassezia furfur*
M. globosa — *Malassezia globosa*
M. hominis — *Mycoplasma hominis*
M. kansasii — *Mycobacterium kansasii*
M. leprae — *Mycobacterium leprae*
M. marinum — *Mycobacterium marinum*
M. morganii — *Morganella morganii*
M. obtusa — *Malassezia obtusa*
M. pneumoniae — *Mycoplasma pneumoniae*
M. restricta — *Malassezia restricta*
M. slooffia — *Malassezia slooffia*
M. sympodialis — *Malassezia sympodialis*
M. tuberculosis — *Mycobacterium tuberculosis*
N. asteroides — *Nocardia asteroides*
N. fowleri — *Naegleria fowleri*
N. gonorrhoeae — *Neisseria gonorrhoeae*
N. meningitidis — *Neisseria meningitidis*
O. canadensis — *Onychocola canadensis*
O. tsutsugamushi — *Orientia tsutsugamushi*
O. volvulus — *Onchocerca volvulus*
P. acnes — *Propionibacterium acnes*
P. aeruginosa — *Pseudomonas aeruginosa*
P. boydii — *Pseudoallescheria boydii*
P. brasiliensis — *Paracoccidioides brasiliensis*
P. carinii — *Pneumocystis carinii*
P. falciparum — *Plasmodium falciparum*
P. gingivalis — *Porphyromonas gingivalis*
P. intermedia — *Prevotella intermedia*
P. malariae — *Plasmodium malariae*
P. marneffei — *Penicillium marneffei*
P. melaninogenica — *Prevotella melaninogenica*
P. mirabilis — *Proteus mirabilis*
P. multocida — *Pasteurella multocida*
P. niger — *Peptococcus niger*
P. ovale — *Plasmodium ovale*
P. rettgeri — *Providencia rettgeri*
P. skrjabini — *Paragonimus skrjabini*
P. stuartii — *Providencia stuartii*
P. vivax — *Plasmodium vivax*
P. vulgaris — *Proteus vulgaris*
R. akari — *Rickettsia akari*
R. canada — *Rickettsia canada*
R. prowazekii — *Rickettsia prowazekii*
R. rickettsii — *Rickettsia rickettsii*
R. sibirica — *Rickettsia sibirica*
R. typhi — *Rickettsia typhi*

S. agalactiae — *Streptococcus agalactiae*
S. anginosus — *Streptococcus anginosus*
S. aureus — *Staphylococcus aureus*
S. bovis — *Streptococcus bovis*
S. brevicaulis — *Scopulariopsis brevicaulis*
S. constellatus — *Streptococcus constellatus*
S. dimidiatum — *Scytalidium dimidiatum*
S. enteritidis — *Salmonella enteritidis*
S. epidermidis — *Staphylococcus epidermidis*
S. haematobium — *Schistosoma haematobium*
S. haemolyticus — *Staphylococcus haemolyticus*
S. intercalatum — *Schistosoma intercalatum*
S. intermedius — *Streptococcus intermedius*
S. japonicum — *Schistosoma japonicum*
S. maltophilia — *Stenotrophomonas maltophilia*
S. mansoni — *Schistosoma mansoni*
S. marcescens — *Serratia marcescens*
S. mekongi — *Schistosoma mekongi*
S. milleri — *Streptococcus milleri*
S. mitis — *Streptococcus mitis*
S. moniliformis — *Streptobacillus moniliformis*
S. mutans — *Streptococcus mutans*
S. oralis — *Streptococcus oralis*
S. paratyphi — *Salmonella paratyphi*
S. pneumoniae — *Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes — *Streptococcus pyogenes*
S. sanguis — *Streptococcus sanguis*
S. saprophyticus — *Staphylococcus saprophyticus*
S. schenckii — *Sporothrix schenckii*
S. typhi — *Salmonella typhi*
S. typhimurium — *Salmonella typhimurium*
T. asahii — *Trichosporon asahii*
T. cati — *Toxocara cati*
T. denticola — *Treponema denticola*
T. gondii — *Toxoplasma gondii*
T. mentagrophytes — *Trichophyton mentagrophytes*
T. mucoides — *Trichoporon mucoides*
T. pallidum — *Treponema pallidum*
T. rubrum — *Trichophyton rubrum*
T. tonsurans — *Trichophyton tonsurans*
T. vaginalis — *Trichomonas vaginalis*
T. vinsentii — *Treponema vinsentii*
U. urealyticum — *Ureaplasma urealyticum*
V. cholerae — *Vibro cholerae*
V. parahaemolyticus — *Vibro parahaemolyticus*
V. vulnificus — *Vibro vulnificus*
V. zoster — *Varicella zoster*
W. bancrofti — *Wuchereria bancrofti*
Y. enterocolitica — *Yersinia enterocolitica*
Y. pestis — *Yersinia pestis*
Y. pseudotuberculosis — *Yersinia pseudotuberculosis*

Список условных обозначений

* — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
** — лекарственные средства, регистрация которых в РФ аннулирована
*** — лекарственные средства находятся в процессе перерегистрации

Обозначение материалов, представленных производителями ЛС и согласованных с редакторами Руководства

Обозначение оригинальных материалов производителей ЛС

ВВЕДЕНИЕ

- **Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и их роль в инфекционном процессе**
- **Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний**

Глава 1. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы и их роль в инфекционном процессе

Все микроорганизмы подразделяются на клеточно-организованные и не имеющие клеточного строения. Среди микроорганизмов с клеточной организацией выделяют простейшие, грибы и бактерии. К не имеющим клеточного строения относят вирусы. По строению микроорганизмы делятся на прокариоты и эукариоты. Основные различия в организации эукариотической и прокариотической клеток представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Некоторые дифференцирующие признаки эукариот и прокариот

Характеристика	Эукариоты	Прокариоты
Представители	Водоросли, грибы, простейшие, растения, животные	Bacteria (Eubacteria — истинные бактерии), Archaea (Archaebacteria — архебактерии)
Типичные размеры клеток, мкм	> 5	< 5
Структура ядра	Окружено ядерной мембраной	Нет мембраны
Структура хромосомы	Более одной нити ДНК	Одна замкнутая нить ДНК
Цитоплазматические структуры		
▪ Митохондрии	+	-
▪ Аппарат Гольджи	+	-
▪ Эндоплазматический ретикулум	+	-
▪ Рибосомы	80S	70S
Строение цитоплазматической мембраны	В состав входят стеролы	Нет стеролов
Строение клеточной стенки	Нет или на основе хитина или целлюлозы	Комплекс пептидогликана или псевдопептидогликана
Способ размножения	Половое или бесполое	Бинарное деление

В данной главе представлена информация о бактериях и рассматриваются:

- элементы строения и функции бактерий, необходимые для понимания механизмов действия антибактериальных препаратов;
- принципы систематики бактерий;
- общие закономерности инфекционного процесса, патогенность микроорганизмов.

Элементы строения и функции

Морфология бактерий

Различают следующие основные формы бактерий:

- **кокковидные,** имеющие форму шара или слегка вытянутую, эллипсоидную форму. По характеру взаиморасположения клеток кокковидные формы патогенных бактерий подразделяют на:
  - — микрококки, которые делятся в одной плоскости и образуют скопления из отдельных единичных клеток;
  - — диплококки. Они образуют характерные пары кокков и делятся в одной плоскости;
  - — стрептококки, делящиеся также в одной плоскости, но клетки их не отделяются друг от друга и образуют цепочки различной длины;
  - — стафилококки, которые делятся в нескольких перпендикулярных плоскостях и образуют характерные скопления, напоминающие по форме гроздь винограда. Кокки обычно неподвижны и, как правило, не образуют спор;
- **палочковидные,** имеющие цилиндрическую форму. Их длина в среднем составляет 2—5 мкм, иногда достигает 10—15 мкм. Длина клеток бактерий одного вида может варьировать в зависимости от возраста культуры и условий культивирования (состава питательной среды, значения pH, аэрации, температуры и других факторов). Возможно соединение палочек попарно или в цепочки различной длины. Среди палочковидных бактерий отмечаются подвижные и неподвижные формы. Большинство этих бактерий не образует спор, но имеется группа и спорообразующих бактерий (аэробных и анаэробных).

Строение бактерий

Схематическое внутреннее строение условной бактериальной клетки представлено на **рисунке 1.** Бактерии относятся к организмам с прокариотическим типом организации клетки **(табл. 1).** Дифференцируют внутреннее строение бактерий, пограничные и поверхностные структуры.

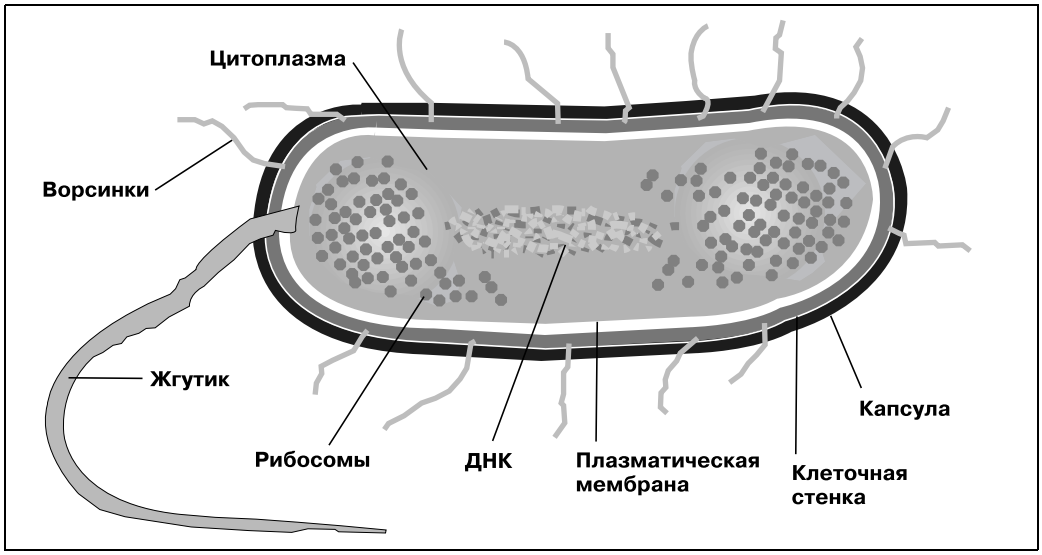

Рисунок 1. Общее строение бактерий

Внутреннее строение бактерий

По внутреннему строению бактерии практически не различаются. В цитоплазме всех бактерий имеются нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), рибосомы и гранулы с питательными веществами.

Основной нуклеиновой кислотой, несущей генетическую информацию, является дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Бактериальная ДНК существует в виде хромосомы и плазмид.

Бактериальная хромосома представляет собой кольцевую молекулу ДНК, включающую жизненно важные гены, определяющие уникальность данного вида микроорганизма. Хромосома не окружена специальной мембраной, т.е. истинное ядро у бактерий отсутствует. Длина бактериальной хромосомы приблизительно в тысячу раз превосходит длину клетки, но занимает лишь незначительную часть объема цитоплазмы. Это становится возможным за счет компактной пространственной организации хромосомной ДНК, которую осуществляет сложный аппарат. Важную роль в его функционировании играют ферменты топоизомеразы, наиболее значимые из них ДНК-гираза и топоизомераза IV. Топоизомеразы являются мишенью действия хиноловых антибактериальных препаратов. Подавляя активность топоизомераз, хинолоны нарушают пространственную организацию бактериальной ДНК и тормозят рост и размножение бактерий.

Плазмиды представляют собой внехромосомные кольцевые молекулы ДНК, однако их размеры намного меньше, чем у хромосомы, и относятся к подвижным генетическим элементам, т.е. они способны передаваться от одной бактериальной клетки к другой (в отличие от хромосомы). Этот процесс — один из основных путей генетического обмена у бактерий. Плазмиды не являются обязательным компонентом микробной клетки. В их состав могут входить гены, определяющие устойчивость бактерий к факторам внешней среды, в том числе и к антибиотикам, вирулентность и другие свойства, не являющиеся жизненно важными, но дающие их обладателям определенные преимущества в процессе эволюции.

Рибосомы представляют собой органеллы, синтезирующие белок. Они представлены большой (50S) и малой (30S) субъединицами, в свою очередь, состоящими из рибосомальных РНК (рРНК) и белков. Синтез белка в рибосомах — это сложный, многоэтапный процесс. В результате **транскрипции** синтезируется молекула одноцепочечной информационной РНК (иРНК), являющейся точной копией ДНК, кодирующей определенный ген. Собственно синтез белка происходит в процессе **трансляции** — считывания информации с молекулы иРНК на бактериальных рибосомах. Рибосомы присоединяются к молекуле иРНК и двигаются вдоль нее. Необходимые для построения белка аминокислоты доставляют к рибосомам транспортной РНК (тРНК) и включаются в растущую полипептидную цепь. Специфичность включения в полипептидную цепь необходимой аминокислоты определяется комплиментарностью кодона (единицы генетического кода, представляющей собой группу из трех азотистых оснований, кодирующую включение определенной аминокислоты в полипептидную цепь) в составе иРНК и антикодона (участок молекулы — триплет — транспортной РНК, посредством которого осуществляется ее взаимодействие с кодоном). Вдоль одной молекулы иРНК обычно выстраивается несколько рибосом, образующих полисому. При росте бактерий в период интенсивного синтеза белка до 80—90% рибосом входит в состав полисом.

Рибосомы являются мишенью действия многих антибиотиков, угнетающих биосинтез белка. С большой субъединицей рибосом связываются макролидные и линкозамидные антибиотики, а также хлорамфеникол; с малой субъединицей —аминогликозидные и тетрациклиновые антибиотики.

Кроме нуклеиновых кислот и рибосом, в цитоплазме бактерий можно обнаружить гранулы, содержащие запасы питательных веществ: полисахариды, липиды, полифосфат и другие.

Пограничные структуры бактерий

В составе пограничных структур бактерий, отделяющих цитоплазму от окружающей

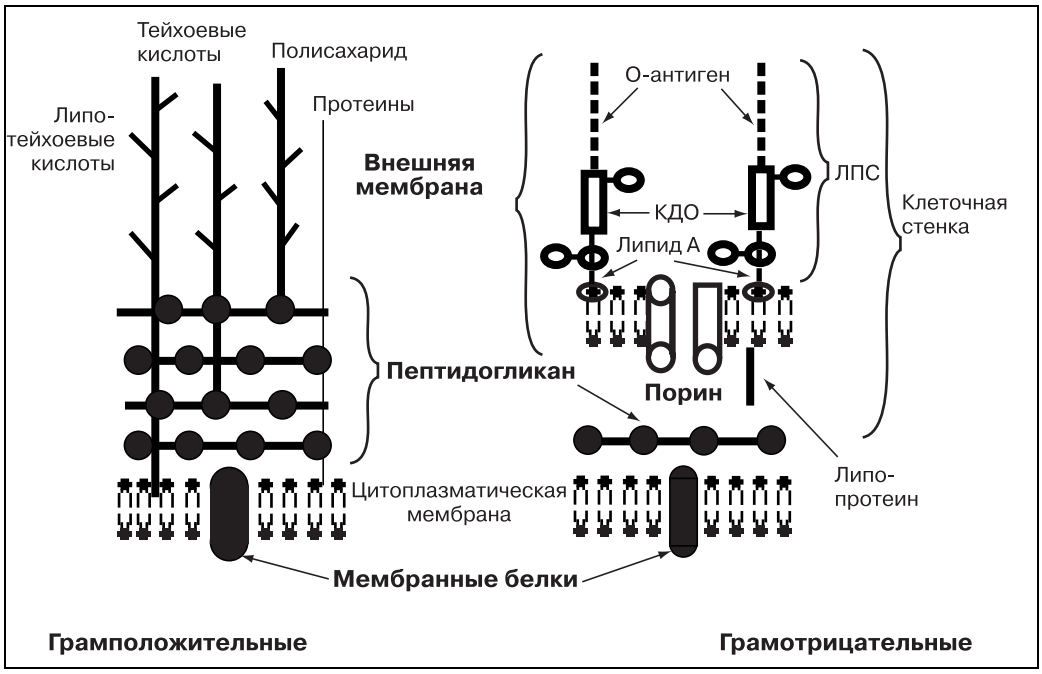

Рисунок 2. Внешние структуры грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов

среды, выделяют цитоплазматическую мембрану (ЦПМ), клеточную стенку, пептидогликан (муреин).

Цитоплазматическая мембрана. ЦПМ у всех бактерий имеет принципиально одинаковую структуру. Для бактерий характерна ЦПМ, которая отделяет содержимое клетки (цитоплазму) от внеклеточной среды. ЦПМ представляет собой двойной слой из молекул фосфолипидов, состоящих из фосфата и двух жирных кислот (фосфолипидный бислой).

В состав ЦПМ бактериальных клеток входит также значительное количество белков (около 200), к мембранным белкам, в частности, относятся бактериальные цитохромы. Белки выполняют различные функции:

- генерацию энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ);
- активную транспортировку через ЦПМ, которая является непроницаемым осмотическим барьером. Внутрь бактериальной клетки активно транспортируются аминокислоты, органические кислоты, неорганические соли, а из нее выводятся продукты метаболизма, токсины и другие факторы вирулентности белковой природы.

Благодаря тому, что значительная часть мембранных белков не фиксирована в определенных точках, а способна к перемещению, ЦПМ представляет собой динамичную, постоянно меняющуюся структуру.

Клеточная стенка. У бактерий, не имеющих капсулы или слизистого слоя, клеточная стенка непосредственно контактирует с внешней средой и служит механическим барьером между протопластом и внешней средой, придавая клеткам определенную форму и механически защищая их от проникновения избытка воды.

Строение клеточной стенки у различных бактерий различно **(рис. 2).** Это приводит к определенному окрашиванию бактерий по методу Грама. В клеточных стенках прокариотических микроорганизмов, обработанных сначала кристаллическим фиолетовым, а затем йодом, образуется окрашенный комплекс. При последующей обработке спиртом в зависимости от строения клеточ-

ной стенки данный комплекс либо удерживается, и клетка сохраняет цвет, либо вымывается, клетка обесцвечивается, а при дополнительной окраске приобретает другой цвет. Это свойство послужило основанием для разделения микроорганизмов на две большие группы: грамположительные (окрашивающиеся в сине-фиолетовый цвет) и грамотрицательные (окрашивающиеся в красный цвет). Различия в характере окраски по Граму коррелируют с фундаментальными особенностями строения внешних структур бактериальной клетки.

На практике в некоторых случаях характер окраски по Граму зависит от тщательности выполнения методики (длительности стадии обесцвечивания) и фазы роста микробной культуры. Известны случаи, когда грамположительные по своей структуре микроорганизмы окрашиваются как грамотрицательные и наоборот.

Пептидогликан. Снаружи цитоплазматической мембраны у всех бактерий находится слой пептидогликана, ответственный за поддержание специфической формы бактерии и выдерживающий внутриклеточное давление, достигающее нескольких атмосфер.

Пептидогликан состоит из параллельных полисахаридных цепей, образующих вокруг микробной клетки каркас, жесткость которого обеспечивается поперечными сшивками между полисахаридными цепями. Полисахаридные цепи пептидогликана состоят из чередующихся молекул N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных между собой посредством бета-1,4-гликозидных связей.

Поперечные сшивки формируются за счет замыкания ковалентных связей между короткими боковыми цепями аминокислотной природы, отходящими под прямым углом от основных полисахаридных цепей. Замыкание поперечных сшивок осуществляет группа специализированных ферментов. Специфически подавляют функцию этих ферментов бета-лактамные антибиотики, в чем и заключается механизм действия данных препаратов. Благодаря способности связываться с пенициллином, ферменты получили название пенициллинсвязывающие белки (ПСБ).

Несмотря на принципиальное сходство в строении пептидогликана, у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов имеются и определенные различия. По химическому составу пептидогликан грамотрицательных бактерий несколько отличается от пептидогликана грамположительных бактерий.

У грамположительных бактерий молекулы пептидогликана образуют сложную и многослойную пространственную структуру. Муреиновый слой у многих видов ковалентно связан с тейхоевыми и тейхуроновыми кислотами, которые могут входить в состав рецепторов для некоторых бактериофагов. В составе клеточной стенки некоторых грамположительных бактерий возможно наличие небольшого количества полисахаридов, белков и липидов. У большинства видов грамотрицательных бактерий пептидогликановый слой образует одно- или двухслойную структуру, сшитую редкими поперечными связями между гетерополисахаридными цепями.

Более важным различием в структуре клеточной стенки является наличие у грамотрицательных бактерий дополнительной внешней (наружной) мембраны, располагающейся снаружи от пептидогликанового слоя. Внешняя мембрана грамотрицательных микроорганизмов, в отличие от цитоплазматической мембраны, асимметрична. Ее внутренний слой составляют молекулы фосфолипидов, структура внешнего слоя более сложная. В его состав, кроме фосфолипидов, в значительном количестве входят молекулы липополисахарида (ЛПС).

Молекула ЛПС состоит из трех фрагментов:

1. консервативной структуры — липида А (практически одинакового у всех грамотрицательных бактерий);
2. относительно консервативной олигосахаридной структуры: 2-кето-3-деоксиоктоновой кислоты (KDO — коровой зоны, или ядра);
3. высоковариабельных полисахаридных цепей (О-специфические цепи), имеющих уникальное строение у каждого вида микроорганизмов.

Липидный фрагмент молекулы ЛПС обладает гидрофобными свойствами, а поли-

сахаридный — гидрофильными. В соответствии с этими свойствами липидный фрагмент ориентирован внутрь внешней мембраны, а полисахаридный — наружу.

ЛПС грамотрицательных бактерий, прежде всего его фрагмент липид А, играет ключевую роль в патогенезе системной воспалительной реакции, являясь наиболее активным из всех известных стимуляторов продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей).

Липополисахаридный слой практически не проницаем для экзогенных гидрофильных соединений, к которым относится большинство питательных веществ (сахаров, аминокислот) и антибиотиков. Транспорт перечисленных соединений внутрь бактериальной клетки осуществляется через воронкообразные белковые структуры (порины, пориновые каналы), встроенные в липополисахаридный слой. Гидрофобные соединения (среди антибиотиков к таковым относятся хинолоны, макролиды и тетрациклины) способны диффундировать через липополисахаридный слой.

Сравнительно высокомолекулярные гидрофильные антибиотики, такие как гликопептиды, природные пенициллины, с трудом проникают через пориновые каналы грамотрицательных бактерий, чем и объясняется природная устойчивость этих микроорганизмов к перечисленным препаратам.

Кроме поринов, в состав внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов входят и другие белки, выполняющие транспортные функции.

Поверхностные структуры бактерий

К таким структурам относят жгутики, ворсинки, пили и гликокаликс.

Жгутики относятся к органеллам, ответственным за подвижность бактерий. Длина жгутиков обычно составляет около 100 нм, диаметр — 20 нм. Жгутики состоят из закрепленного в цитоплазматической мембране базального тела белковой природы, переходного фрагмента "крюка" и длинной спиральной цепи, состоящей из мономеров белка флагеллина. При движении жгутики вращаются, как пропеллер; вращение генерируется в базальном теле, однако биохимические детали этого процесса изучены недостаточно.

Движение бактерий может быть хаотичным или направленным. В последнем случае в зависимости от стимула различают хемотаксис, фототаксис, аэротаксис и магнетотаксис.

Ворсинки и пили внешне напоминают жгутики, однако они не участвуют в движении бактерий. **Ворсинки** (фимбрии), как правило, имеются у бактерий в большом количестве. Они короче жгутиков, а их основная функция — обеспечение адгезии микроорганизмов к эпителиальным поверхностям. Ворсинки представляют собой тонкие и длинные белковые структуры диаметром около 10 нм и длиной в несколько сотен нанометров. Дистальная часть ворсинки представлена еще более тонкой фибриллой, на конце которой располагается молекула собственно адгезина. Бактериальными адгезинами, как правило, являются белковые молекулы, а рецепторами — карбогидраты фрагментов клеток эпителия. У грамотрицательных бактерий различают несколько типов ворсинок, основой для классификации служат структура ворсинок, рецептор связывания и механизм сборки. Один штамм микроорганизмов может иметь несколько типов ворсинок. Адгезины Р-ворсинок *E. coli* (белок PapG) связываются с карбогидратными фрагментами Galα(1-4)Gal-мембран клеток уроэпителия, а ворсинки I типа — с остатками маннозы.

Структура **пилей** напоминает структуру ворсинок, тем не менее они значительно длиннее и обнаруживаются на бактериальных клетках в незначительном количестве. Одной из функций пилей является прикрепление к различным поверхностям. Однако не меньшее значение имеет их участие в передаче генетической информации при конъюгации. Посредством половых пилей (F-пилей) происходит прикрепление бактерии-донора к бактерии-реципиенту. После прикрепления пили служат каналом для передачи ДНК.

Если жгутики, ворсинки и пили характерны преимущественно для грамотрицательных микроорганизмов, то наличие **гликока-**

ликса — в основном для грамположительных бактерий. Выделяют два основных варианта гликокаликса: капсулу и слизь. По структуре обе формы гликокаликса схожи и представляют собой сеть поверхностного гликопротеина. Различия касаются прочности связи с клеткой. Если капсула связана достаточно прочно, то слизь легко отделяется от бактериальной клетки. Функции гликокаликса связаны с прикреплением к поверхностям, антифагоцитарной защитой, предотвращением высыхания и сохранением питательных веществ.

Метаболизм и биохимическая активность микроорганизмов

Дифференцирование отдельных видов микроорганизмов внутри крупных таксономических групп на основании морфологии и характера окраски по Граму невозможно. Так, при световой микроскопии *Escherichia coli* (кишечная палочка) микроорганизм, входящий в состав нормальной микрофлоры, и возбудитель брюшного тифа (*Salmonella typhi*) выглядят практически одинаково.

Основное практическое значение для дифференцирования микроорганизмов имеет характер их метаболизма.

Для выделения и идентификации бактерии разделяют на несколько групп в зависимости от их отношения к кислороду.

Облигатные (строгие) анаэробы — бактерии, размножающиеся в отсутствие свободного кислорода. Кислород в концентрации 2% и более оказывает на эти микроорганизмы токсическое действие.

Аэротолерантные анаэробы — менее чувствительные к токсическому действию свободного кислорода микроорганизмы, сохраняющие жизнеспособность при концентрациях кислорода от 2 до 10%.

Факультативные анаэробы — микроорганизмы, способные размножаться как в анаэробных условиях, так и в атмосферном воздухе.

Микроаэрофилы — микроорганизмы, нуждающиеся для роста в кислороде, однако не способные размножаться в атмосферном воздухе. Оптимальная концентрация кислорода для их роста составляет около 5%.

Облигатные (строгие) аэробы — сравнительно небольшая группа микроорганизмов, нуждающихся для роста в свободном кислороде.

Большинство современных бактерий представляет собой факультативные анаэробы.

По характеру метаболизма выделяют микроорганизмы с ферментативным и окислительным метаболизмом.

В отсутствие свободного кислорода микроорганизмы утилизируют углеводы (прежде всего глюкозу), являющиеся основными источниками энергии, в результате ферментативного метаболизма (брожения). Накопление энергии в виде АТФ происходит в результате субстратного фосфорилирования. Конечные продукты брожения — это низкомолекулярные органические кислоты (молочная и др.), возможна также продукция спиртов и углекислого газа.

Альтернативным ферментативному является окислительный метаболизм (дыхание). Накопление АТФ при окислительном характере метаболизма происходит в основном в результате окислительного фосфорилирования, в процессе транспорта электронов в дыхательных цепях, а конечным акцептором электронов выступает кислород. При дыхании происходит более полная утилизация глюкозы — до воды и углекислого газа. Соответственно, эффективность окислительного метаболизма гораздо выше, чем ферментативного.

Факультативные анаэробы, в зависимости от наличия свободного кислорода, утилизируют углеводы либо по ферментативному, либо по окислительному типу. Группа микроорганизмов, утилизирующих глюкозу только в результате окислительного метаболизма, исторически получила название "неферментирующие" (неспособные к ферментации). К неферментирующим микроорганизмам относятся такие патогены, как *P. aeruginosa, Acinetobacter spp.* и некоторые другие.

Классификация бактерий

"Официальной" классификации бактерий не существует, и вряд ли она будет разработана, ее роль на сегодняшний день выполняют публикации Международного комите-

та по систематике прокариот. В наиболее развернутом виде фенотипическая классификация представлена в "Определителе бактерий Берджи" (Bergey's Mannual of Determinative Bacteriology) — издании, осуществляемом один раз в десять лет.

Принципы формирования названий микроорганизмов регламентируются "Международным кодексом номенклатуры бактерий", а названия видов бактерий регламентируются "Утвержденным списком названий бактерий" и регулярно издаваемыми дополнениями. В его издании 1989 г. приведены названия более 2,3 тысяч видов бактерий, этот список продолжает постоянно пополняться, и к настоящему времени количество описанных видов достигло 4 тысяч.

Современная систематика бактерий далека от совершенства и отражает уровень знаний, существующих на данный момент. Динамичность представлений о таксономии микроорганизмов вызывает некоторые сложности в практической деятельности не только врачей-клиницистов, но и микробиологов.

Существуют филогенетическая и фенотипическая схемы классификаций.

Филогенетическая классификация бактерий

Филогенетическая классификация бактерий основана на концепции естественной эволюции микроорганизмов **(рис. 3, 4).**

С филогенетической точки зрения, в пределах домена Eubacteria выделяют 16 отделов. Практически все микроорганизмы, имеющие значение в патологии человека, относят к пяти отделам:

A. Грамположительные бактерии (*Firmicutes* — фирмикуты).

C. Протеобактерии (*Proteobacteria*).

D. Спирохеты (*Spirochetes*).

F. Бактероиды (*Bacteroides — Flavobacterium*).

G. Хламидии (*Chlamydia*).

Выделяют также несколько бактерий с неясным таксономическим положением: *Francisella, Fusobacterium, Streptobacillus.*

Ниже приведен сокращенный вариант классификации клинически наиболее значимых бактерий в пределах пяти основных отделов.

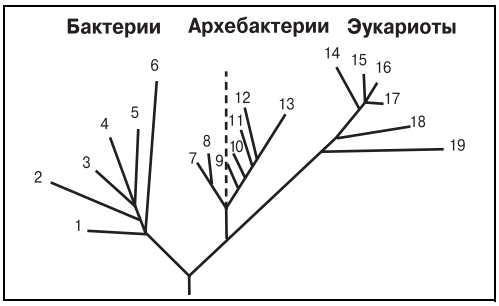

Рисунок 3. "Дерево жизни" по Whittaker

Бактерии: 1 — термотога, 2 — флавобактерии, 3 — цианобактерии, 4 — пурпурные бактерии (протеобактерии), 5 — грамположительные бактерии, 6 — зеленые несерные бактерии
Архебактерии: царство Кренархеота: 7 — пиродиктиум, 8 — термопротеус; царство Эуархеота: 9 — термококки, 10 — метанококки, 11 — метаномикробиалес, 12 — метанобактериалес, 13 — крайние галофилы
Эукариоты: 14 — животные, 15 — циллиаты, 16 — зеленые растения, 17 — грибы, 18 — жгутиковые, 19 — микроспоридии

Отдел A: грамположительные бактерии (Firmicutes — фирмикуты)

Подотдел A1: грамположительные бактерий с высоким содержанием G + C, ветвь актиномицетов — *Actinomyces, Bifidobacterium, Corynebacterium, Gardnerella, Mycobacterium, Propionibacterium.*

Подотдел A2: грамположительные бактерии с низким содержанием G + C, ветвь Clostridium — Bacillus: *Clostridium, Bacillus, Enterococcus, Lactobacillus, Lactococcus, Listeria, Mycoplasmatales, Peptostreptococcus, Staphylococcus, Streptococcus.*

Отдел C: Протеобактерии (Proteobacteria)

Подотдел C1: альфа-подкласс — *Bartonella, Brucella, Rickettsiaceae.*

Подотдел C2: бета-подкласс — *Burkholderia, Neisseriaceae.*

Подотдел C3: гамма-подкласс — *Acinetobacter, Aeromonas, Coxiella, Enterobacteriaceae, Legionellaceae, Moraxella, Pseudomonas, Stenotrophomonas, Vibrio.*

Подотдел C4: дельта-подкласс .

Подотдел C5: эпсилон-подкласс — *Campylobacter, Helicobacter.*

Отдел D: Спирохеты (Spirochetes)

Borrelia, Leptospira, Treponema.

Отдел F: Бактероиды (Bacteroides — Flavobacterium)

Bacteroides, Flavobacterium, Prevotella.

Отдел G. Хламидии (Chlamydia)

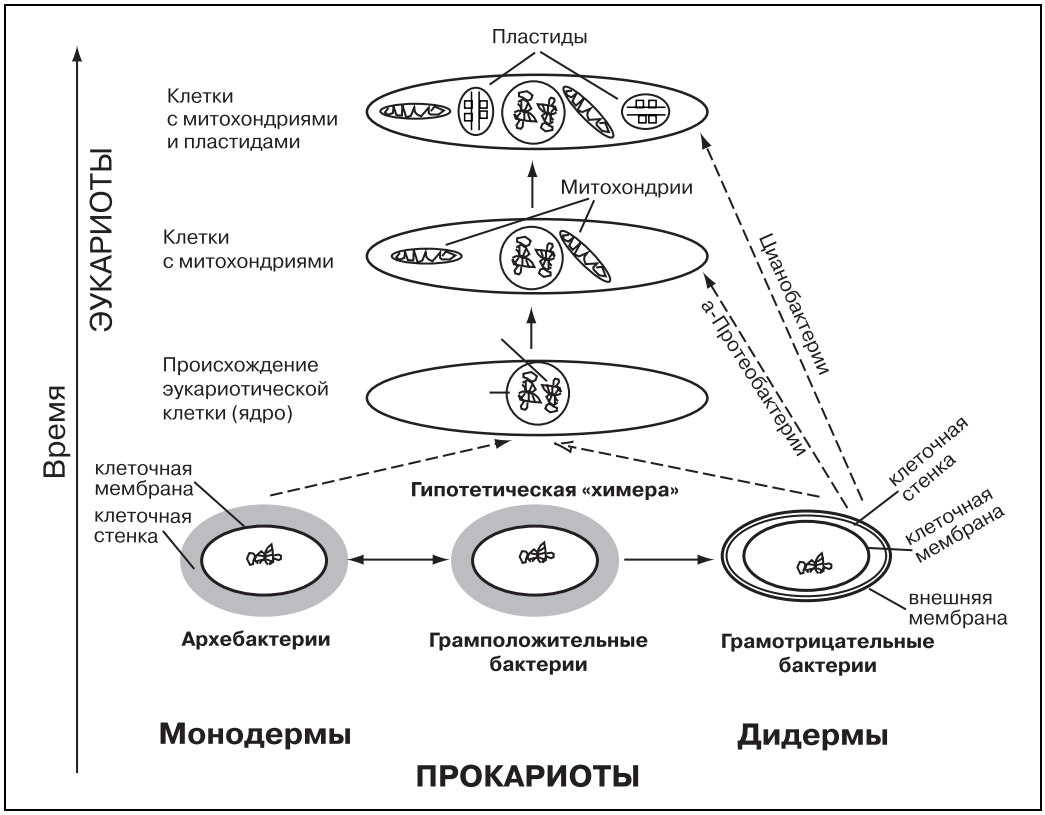

Рисунок 4. Ранние этапы эволюции жизни по Gupta

Фенотипическая классификация бактерий

Используемая в повседневной работе фенотипическая классификация предполагает подразделение микроорганизмов на группы с учетом морфологии, культуральных и биохимических свойств. Она приведена в "Определителе бактерий Берджи", в девятом издании которого все прокариотические микроорганизмы разделены на 35 групп.

Клинически наиболее важные микроорганизмы включены в следующие группы:

Группа 1. Спирохеты: *Borrelia, Leptospir, Treponema*.

Группа 2. Аэробные/микроаэрофильные, подвижные, спиральные/изогнутые грамотрицательные бактерии: *Campylobacter, Helicobacter*.

Группа 4. Грамотрицательные, аэробные/микроаэрофильные палочки и кокки: *Afipia, Alcaligenes, Bordetella, Brucella, Chryseomonas, Legionella, Moraxella, Neisseria, Pseudomonas*.

Группа 5. Факультативно анаэробные грамотрицательные палочки: *Enterobacteriaceae, Vibrionaceae*.

Группа 6. Грамотрицательные анаэробные, прямые, изогнутые и спиральные бактерии: *Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella*.

Группа 8. Анаэробные грамотрицательные кокки: *Veillonella*.

Группа 9. Риккетсии и хламидии.

Группа 17. Грамположительные кокки: *Enterococcus, Lactococcus, Leuconostoc, Peptococcus, Peptostreptococcus, Staphylococcus, Streptococcus*.

Группа 18. Грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспоры: *Bacillus, Clostridium*.

Группа 19. Грамположительные неспорообразующие палочки: *Eryzepelothrix, Listeria.*

Группа 20. Грамположительные неспорообразующие палочки неправильной формы: *Arcanobacterium, Bifidobacterium, Corynebacterium, Gardnerella, Mobiluncus, Propionibacterium.*

Группа 21. Микобактерии.

Группа 22—29. Актиномицеты.

Группа 30. Микоплазмы (молликуты): бактерии без клеточной стенки.

Инфекционный процесс и патогенность микроорганизмов

Все разнообразие микроорганизмов, с точки зрения их роли в патологии человека, можно разделить на несколько групп:

1. Высокопатогенные микроорганизмы (**облигатные патогены**), способные проникать во внутреннюю среду человека, размножаться в различных органах и тканях и вызывать заболевания. Под патогенностью микроорганизмов традиционно понимают их способность вызывать заболевания человека, **вирулентность** рассматривают как степень патогенности. Однако многими авторами эти термины употребляются как синонимы, этот подход будет использоваться и в настоящей работе. Облигатные патогены и вызываемые ими болезни человека приведены ниже.
2. Микроорганизмы, адаптированные к существованию в нестерильных участках организма человека, связанных с окружающей средой (кожные покровы, желудочно-кишечный тракт, верхние отделы дыхательных путей), и составляющие нормальную (**эндогенную**) микрофлору. Микроорганизмы, входящие в нормальную микрофлору человека, различаются по вирулентности. Так, например, бифидо- и лактобактерии практически никогда не вызывают заболеваний человека, другие же, например *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae*, являются частыми этиологическими агентами инфекций и относятся к условно-патогенным микроорганизмам.
3. Свободно живущие микроорганизмы, в редких случаях попадающие на эпителиальные поверхности хозяина (человека) или в его внутреннюю среду и вызывающие инфекционные заболевания при выраженных дефектах систем резистентности (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* и др.).
4. Микроорганизмы, не имеющие значения в инфекционной патологии, поскольку условия для их существования в организме человека отсутствуют. К этой группе относится большинство микроорганизмов, обитающих в почве, воздухе и воде.

Из более чем 4 тысяч хорошо описанных видов бактерий в патологии человека имеют значение немногим более 400.

Облигатные патогены человека и вызываемые ими заболевания указаны ниже.

Грамположительные бактерии:

Bacillus anthracis — сибирская язва
Corynebacterium diphtheriae — дифтерия
Erysipelothrix rhusiopathiae — эризипелоид
Listeria monocytogenes — листериоз
Mycobacterium leprae — проказа
Mycobacterium tuberculosis — туберкулез
Mycoplasma pneumoniae — микоплазменная пневмония

Грамотрицательные бактерии:

Bordetella pertussis — коклюш
Bordetella parapertussis — паракоклюш
Borrelia spp. — боррелиоз (болезнь Лайма)
Brucella spp. — бруцеллез
Burkholderia pseudomallei — мелиоидоз
Campylobacter spp. — кампилобактериоз
Chlamydia spp. — хламидиоз
Coxiella burnetii — Ку-лихорадка
Francisella tularensis — туляремия
Haemophilus ducreyi — мягкий шанкр
Legionella spp. — легионеллез
Neisseria gonorrhoeae — гонорея
Neisseria meningitidis — менингит
Rickettsia spp. — сыпной тиф, риккетсиозы
Salmonella spp. — брюшной тиф, сальмонеллезы
Shigella spp. — дизентерия
Yersinia pestis — чума

В **таблице 2** перечислены микроорганизмы (бактерии, грибы и простейшие), входящие в нормальную микрофлору челове-

Таблица 2. Компоненты нормальной микрофлоры человека

Микроорганизмы	Место обитания	Микроорганизмы	Место обитания
Acholeplasma laidlawii	ДП	*Klebsiella spp.*	ДП, ЖКТ
Acinetobacter spp.	ДП, К	*Kocuria spp.*	К
Actinobacillus spp.	ДП, К, МПП	*Lactobacillus spp.*	ДП, ЖКТ, МПП
Actinomyces spp.	ДП	*Leclercia adecarboxylata*	ЖКТ
Aerococcus viridans	К	*Lemonorella spp.*	ЖКТ
Aeromonas spp.	ЖКТ	*Leptotrichia buccalis*	ДП, ЖКТ
Anaerobiospirillum succiniciproducens	ЖКТ	*Malassezia spp .— F*	К
Arcanobacterium haemolyticum	ДП, К	*Megasphera elsdenii*	ЖКТ
Arcobacter cryaerophilus	ЖКТ	*Micrococcus spp.*	К
Arthrobacter agikis	К	*Microsporum spp. — F*	К
Bacteroides spp.	ЖКТ, ДП, МПП	*Mobiluncus spp*	ЖКТ, МПП
Bifidobacterium	ЖКТ, МПП	*Moellerella wisconsensis*	ЖКТ
Bilophilia wadsworthia	ДП, ЖКТ, МПП	*Moraxella catarrhalis*	ДП
Blastocystis hominis — P	ЖКТ	*Moraxella spp.*	ДП, МПП
Blastoschizomyces capitatus — F	К	*Morganella morganii*	ЖКТ
Brachispyria aalborgii	ЖКТ	*Mycoplasma spp.*	ДП, МПП
Brevibacterium casei, epidermidis	К	*Neisseria spp.*	ДП
Burkholderia cepacia	ДП, ЖКТ	*Oligella spp.*	МПП
Butyrivibrio spp.	ЖКТ	*Pantoea agglomerans*	ЖКТ
Campylobacter spp.	ДП, ЖКТ	*Pasteurella spp.*	МПП, ДП
Candida spp. — F	ДП, ЖКТ, МПП, К	*Peptococcus niger*	МПП, К
Capnacytophaga spp.	ДП, ЖКТ, МПП	*Peptostreptococcus spp.*	ДП, ЖКТ, МПП
Cardiobacterium hominis	ДП, ЖКТ	*Porphyromonas spp.*	ЖКТ, МПП, ДП
Chilomastix mesnii — P	ЖКТ	*Prevotella spp.*	ДП, МПП
Citrobacter spp.	ЖКТ	*Propionibacterium spp*	К
Clostridium spp.	ЖКТ	*Proteus spp.*	ЖКТ, МПП
Corporococcus spp.	ЖКТ	*Providencia spp.*	ЖКТ
Corynebacterium spp.	ДП, К, ЖКТ, МПП	*Pseudomonas aeruginosa*	ЖКТ
Cryptococcus albidus — F	ДП	*Retortomonas intestinalis — F*	ЖКТ
Dermabacter hominis	К	*Rhodotorula spp. — F*	К
Dermacoccus nishinomiyaensis	К	*Rothia denticairosa*	ДП
Desulfomonas pigra	ЖКТ	*Ruminococcus productus*	ЖКТ
Eikenella corrodens	ДП, ЖКТ, МПП	*Sarcina ventriculi*	ЖКТ
Endolimax nana	ЖКТ	*Selenomonas spp.*	ДП
Entamoeba spp.	ЖКТ, ДП	*Serratia spp.*	ЖКТ
Enterobacter spp.	ЖКТ	*Staphylococcus aureus*	ДП, МПП, К
Enterococcus spp.	ЖКТ	*Staphylococcus saprophyticus*	МПП, К
Enteromonas hominis	ЖКТ	*Staphylococcus spp.*	К, ДП,
Epidermophyton floccosum — F	К	*Stomatococcus mucilaginosus*	ДП
Escherichia coli	ЖКТ, МПП	*Streptococcus spp.*	ДП, ЖКТ, МПП, К
Escherichia spp.	ЖКТ	*Succinivibrio dextrinosolvens*	ЖКТ
Eubacterium spp.	ДП, ЖКТ	*Tissierela preacuta*	ЖКТ
Ewingella Americana	ДП	*Treponema spp.*	ДП, МПП, ЖКТ
Fusobacterium spp.	ДП, ЖКТ, МПП	*Trichomonas spp.*	МПП, ДП
Gardnerella vaginalis	МПП, ЖКТ	*Trichomonas vaginalis*	МПП
Gemella spp.	ДП, ЖКТ	*Trichophyton spp. — F*	К
Haemophilus spp.	ДП, ЖКТ, МПП	*Turicella otitidis*	К
Hafnia alvei	ЖКТ	*Ureaplasma urealyticum*	МПП, ДП
Helicobacter pylori	ЖКТ	*Veillonella spp.*	ДП, МПП
Helicobacter spp.	ЖКТ	*Weeksella virosa*	МПП
Kingella spp.	ДП	*Yersinia frederiksenii*	ЖКТ

Обозначения: ДП — дыхательные пути; МПП — мочеполовые пути; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; К — кожа; Р — простейшие; F — грибы

ка, а также наиболее характерные для этих микроорганизмов места обитания в организме человека.

Приведенная классификация крайне важна с практической точки зрения, поскольку она является основой для оценки значимости микроорганизмов, выделяемых из патологического материала в процессе микробиологической диагностики инфекционных болезней. Выделение из любого биологического субстрата облигатного патогена, безусловно, означает наличие инфекционной болезни. В случае же выделения условного патогена необходима интерпретация этого факта. Для правильной интерпретации необходимы данные о клинической картине заболевания, особенностях полученного для исследования биологического субстрата.

Современная ситуация осложняется и тем, что с точки зрения их вирулентности многие виды условно-патогенных микроорганизмов нельзя рассматривать как однородные. Так, в составе *Escherichia coli* — одного из наиболее часто встречающихся в организме человека вида бактерий — можно выделить группы штаммов, обладающих крайне разнообразными свойствами: от комменсалов до штаммов, вызывающих гемолитико-уремический синдром или менингиты новорожденных. К настоящему времени генетические основы этих различий хорошо изучены.

С другой стороны, имеются многочисленные примеры, когда генетически отдаленные микроорганизмы используют сходные механизмы вирулентности. Вполне возможно, что в обозримом будущем для диагностики инфекционной болезни необходимо будет не только выделить возбудитель, но и определить наличие у него детерминант вирулентности.

Таким образом, следует признать, что происходит определенное "размывание" границ между патогенными, условно-патогенными микроорганизмами и комменсалами. Постепенно формируется представление о том, что контакт хозяина и микроорганизма всегда приводит к развитию комплекса генетически запрограммированных процессов как со стороны микро-, так и макроорганизма. Исходы этих процессов для хозяина могут быть самыми разнообразными: от элиминации микроорганизма до более или менее выраженных повреждений хозяина, иногда несовместимых с его жизнью.

На основании анализа накопленных данных A. Casadevall и L.-A. Pirofski предложили унифицировать терминологию, описывающую взаимодействия хозяин — паразит **(рис. 5).** Для каждого из предлагаемых вариантов взаимодействия характерна определенная динамика повреждения организма хозяина во времени.

Термин **"инфекция"** (инфекционный процесс) предложено использовать для описания всех процессов приобретения хозяином нового микроорганизма и размножения последнего в организме хозяина. В частности, инфекцией является заселение организма новорожденного "нормальной" микрофлорой.

Для характеристики возможных вариантов исходов и характера течения инфекционного процесса предлагается использовать следующие термины.

Комменсализм — состояние, при котором сохранение микроба в организме хозяина не сопровождается повреждением последнего, однако отмечается активация систем специфической и неспецифической резистентности.

Симбиоз (мутуализм) — состояние, при котором и микроб и хозяин получают адаптивные преимущества.

Инфекционная болезнь — клинические проявления повреждений макроорганизма, возникающие в результате взаимодействия хозяин—паразит.

Персистенция — состояние, при котором факторы резистентности хозяина не обеспечивают элиминацию микроорганизма, сопровождается длительным по времени, но незначительным повреждением, в зависимости от баланса взаимодействия хозяин—паразит может эволюционировать в инфекционную болезнь.

Колонизация — состояние, развивающееся вслед за приобретением хозяином нового микроорганизма, характеризуется динамичностью и неустойчивостью взаимоотношений хозяин—паразит, эволюционирует в другие формы взаимоотношений.

Дифференцирование патогенных, условно-патогенных и апатогенных микроорга-

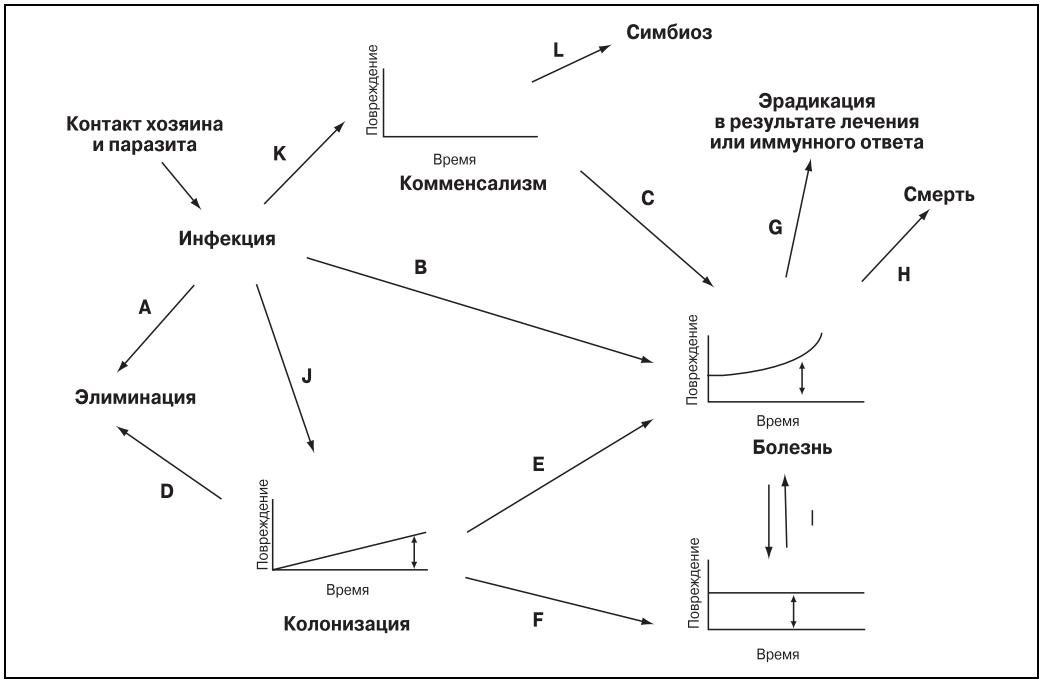

Рисунок 5. Взаимодействия хозяин — паразит

В результате контакта хозяина и паразита развивается инфекционный процесс. Варианты развития инфекционного процесса
A — Элиминация микроорганизма в результате физических или иных факторов резистентности
B — При быстром нарастании повреждения отмечается развитие клинически выраженного инфекционного процесса, характеризующегося нарастанием во времени повреждения организма хозяина
H — При неконтролируемом нарастании повреждения происходит смерть
G — При полном купировании повреждения отмечается эрадикация возбудителя и выздоровление
I — При фиксации повреждения на одном уровне складывается персистенция
J — При медленном нарастании повреждения макроорганизма формируется колонизация, исходом которой может быть элиминация возбудителя (D), болезнь (E), персистенция (F)
K — При отсутствии после контакта микроба и хозяина повреждения последнего формируется комменсализм, исходом которого может быть симбиоз (L) или болезнь (C)

низмов является чисто практической задачей. Объектом антибактериальной терапии должны быть те микроорганизмы, которые вызвали инфекционный процесс у конкретного больного. Ошибка в выборе объекта терапии ведет не только к неоправданному назначению антибиотиков, но и к высокому риску неблагоприятного исхода болезни.

Литература

1. *Whittaker R.H. New concepts of kingdoms or organisms. Evolutionary relations are better represented by new classifications than by the traditional two kingdoms. Science 1969; 163 (863): 150—160.*
2. *Whittaker R.H., Margulis L. Protist classification and the kingdoms of organisms. Biosystems 1978; 10 (1—2): 3—18.*
3. *Woese C.R., Kandler O., Wheelis M.L. Towards a Natural System of Organisms: Proposal for the Domains Archaea, Bacteria and Eucarya. PNAS 1990; 87 (12): 4576—9.*
4. *Woese C. The universal ancestor. PNAS 1998; 95 (12): 6854—9.*
5. *Gupta R.S. Protein Phylogenies and Signature Sequences: A Reappraisal of Evolutionary Relationships among Archaebacteria, Eubacteria and Eukaryotes. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62 (4): 1435—91.*
6. *Casadevall A., Pirofski L. Host-Pathogen Interactions: Basic Concepts of Microbial Commensalism, Colonization, Infection and Disease. Infect Immun 2000; 68 (12): 6511—18.*

Глава 2. Микробиологическая диагностика инфекционных заболеваний

Бактериемия, фунгиемия 53

Инфекции органов дыхания 55

Инфекции системы органов пищеварения 57

Инфекции мочевыводящих путей 58

Инфекции, передаваемые половым путем 60

Инфекции ЦНС 63

Инфекции органов зрения и слуха 64

Хирургические инфекции 65

Автоматизация при идентификации и определении антибиотикочувствительности микроорганизмов различных групп 68

Бактериемия, фунгиемия

Кровь как объект бактериологического исследования

Кровь — один из наиболее распространенных материалов, используемых для бактериологического исследования. В норме кровь стерильна, наличие в ней бактерий (бактериемия) или грибов (фунгиемия) является патологией. Исследование крови (**рис. 6**) проводится при:

- лихорадке (температура тела 38 °С и выше) неясного генеза;
- гипотермии (температура тела 36 °С и ниже);
- лейкоцитозе (сдвиг лейкоцитарной формулы влево);
- гранулоцитопении.

Бактериемия является характерной особенностью течения брюшного тифа, бруцеллеза, лептоспироза. Транзиторная бактериемия возникает при различных инфекциях, травмах или раневых инфекциях и др. Всегда проходит спонтанно при отсутствии иммунодефицита. Длительная бактериемия характерна для ангиогенных инфекций (эндокардит, инфицированная аневризма, тромбофлебит).

Бактериемия, а также фунгиемия могут развиться при внутривенном введении лекарственных средств (ЛС). В этом случае они наиболее часто обусловлены "оппортунистическими" микроорганизмами. Сепсис и бактериемия (фунгиемия) могут быть вызваны практически всеми микроорганизмами: как патогенными, так и "оппортунистическими" бактериями и грибами.

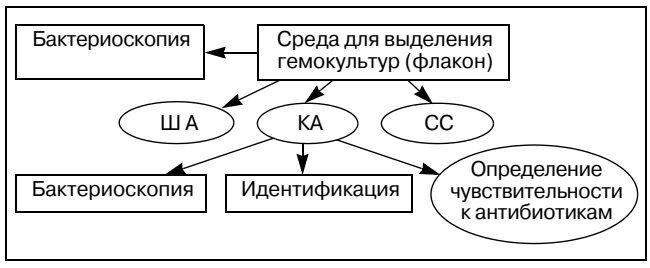

Рисунок 6. Схема бактериологического исследования крови

Обозначения: ША — шоколадный агар; КА — кровяной агар; СС — среда Сабуро (грибы)

Правила взятия проб крови

По возможности кровь следует брать до назначения противомикробных средств. Если же антибактериальная терапия уже проводится, то кровь следует забирать непосредственно перед очередным введением (приемом) ЛС. Оптимальное время взятия пробы крови — при ознобе или на подъеме температурной реакции.

Как правило, забираются две пробы из вен разных рук с интервалом 30 мин. Для повышения вероятности выделения возбудителя в течение 1 часа следует произвести забор трех проб крови из разных вен. Получение образца крови из катетера, за исключением тех случаев, когда имеется подозрение на катетер-ассоциированные инфекции, или невозможен забор крови из вены, не допускается. Количество крови для одной пробы составляет:

- у взрослых — 10,0 мл;
- у детей — 2,0—5,0 мл;
- у новорожденных и детей неонатального периода — 1,0—2,0 мл.

Участок кожи над веной, откуда будет взята кровь, предварительно дезинфицируют настойкой йода, 10% поливидон-йоданата, 70% спиртом или 0,5% раствором хлоргексидина в 70% спирте. При этом дезинфектант должен испариться с кожи до взятия пробы. Следует отметить, что даже после тщательной обработки кожных покровов в глубоких слоях кожи могут остаться *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes* и др., которые впоследствии могут попасть в образцы крови (псевдобактериемия). Псевдобактериемия может также встречаться при контаминации антисептических растворов, шприцев или игл, используемых при взятии анализа крови.

Питательные среды для культивирования образцов крови

В качестве питательной среды для культивирования образцов крови обычно используется жидкая питательная основа, обеспечивающая условия роста всех видов клинически значимых бактерий и грибов. Согласно рекомендации ВОЗ, это триптиказо-соевый бульон (ТСБ). Однако отечественные нормативы допускают использование и других питательных сред.

Кровь смешивают с бульоном в соотношении 1:10 (10,0 мл крови и 100,0 мл бульона). Если предполагается выделить из образца крови только аэробные бактерии или грибы, то флаконы следует предварительно разгерметизировать, проткнув простерилизованную мембрану (крышку). При исследовании образца крови на бруцеллы и другие медленно растущие микроорганизмы рекомендуется использовать так называемые двухфазные флаконы, заполненные бульоном (жидкая фаза) и скошенным агаром (твердая фаза). Для приготовления бульона и агара следует использовать ТСБ. При этом газовая среда флакона должна быть насыщена двуокисью углерода.

Частота выделения микроорганизмов из крови при использовании флаконов лабораторного приготовления ниже, чем при использовании готовых флаконов промышленного производства, поскольку последние содержат стандартную питательную основу (сывороточные белки, аминокислоты и ростовые добавки), имеют постоянную газовую атмосферу и антикоагулянт, нейтрализующий бактерицидное действие сыворотки крови.

Этапы выполнения анализа

Основными этапами анализа являются:

- посев;
- субкультивирование.

Посев полной бактериологической петли проросшего бульона на соответствующую плотную питательную среду представлен на **рисунке 6**. Инкубация, как правило, длится 7—10 дней. Большие сроки инкубации целесообразны при подозрении на наличие бруцелл или других требовательных к питательным средам микроорганизмов, а также в случаях эндокардита или проводимой антибиотикотерапии.

Отметим также, что пневмококки имеют тенденцию к аутолизу и быстро погибают. В связи с последним обстоятельством субкультивирование для их обнаружения ре-

комендуется проводить через каждые 48 ч на шоколадном агаре путем инкубации посевов в течение 18—24 ч или использовать флаконы с двухфазной средой. Истинные патогены могут быть отдифференцированы от контаминантов, если имеет место:

- рост одного и того же микроорганизма в двух флаконах при посеве проб крови от одного пациента, взятых с интервалом во времени;
- обнаружение одного и того же микроорганизма в посевах двух и более проб крови;
- рост микроорганизма в течение 48 ч;
- проявление одинаковых свойств и чувствительности к антибиотикам у разных изолятов, полученных из одной пробы крови;
- выделение двух и более микробов, что может свидетельствовать как о полимикробной бактериемии, так и о контаминации пробы.

Определение чувствительности культур к антибиотикам

Для определения чувствительности к антибиотикам энтеробактерий и стафилококков обычно используют метод Керби — Бауэра. Для определения чувствительности к антибиотикам (для количественного определения минимальной подавляющей концентрации) стрептококков (в т.ч. пневмококков), не ферментирующих грамотрицательные палочки, а также гемофильной палочки и дрожжеподобных грибов рекомендуется использовать коммерческие тест-системы ("стрипы").

Инфекции органов дыхания

Основные образцы исследования. Характеристика нормальной микрофлоры глотки

Основными образцами для исследований являются мазки из носа, носоглотки, зева, а также мокрота и промывные воды бронхов. Значительно реже проводят исследования биоптатов легких, аспиратов из максиллярных синусов, трахеи и прочих образцов. Нормальная микрофлора глотки включает в себя:

- альфа-гемолитические стрептококки;
- непатогенные нейссерии;
- *M. catarrhalis* (может быть возбудителем инфекции дыхательных путей);
- стафилококки (*S. aureus, S. epidermidis*);
- дифтероиды;
- гемофильные бактерии;
- дрожжи (в ограниченном количестве);
- различные, исключительно анаэробные, грамположительные кокки (и грамотрицательные палочки спиралеобразной и волокнистой формы);
- энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии (у пациентов в преклонном возрасте, при иммунодефиците, при антибиотикотерапии).

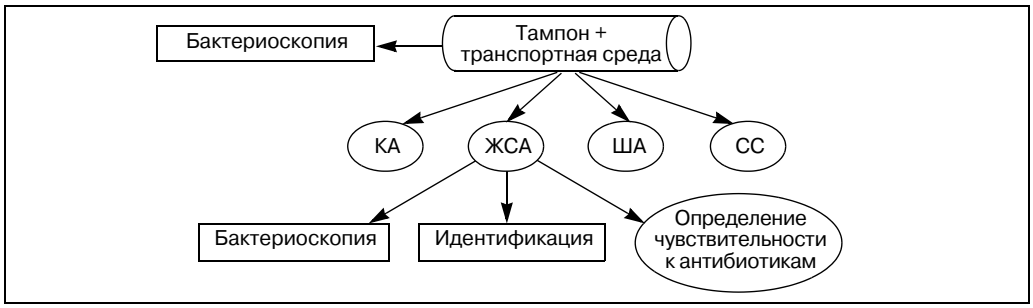

Рисунок 7. Схема бактериологических исследований отделяемого из верхних отделов дыхательных путей

Обозначения: КА — кровяной агар; ЖСА — желточно-солевой (маннито-солевой) агар; ША — шоколадный агар; СС — среда Сабуро (грибы)

Исследуемым материалом из верхних дыхательных путей является отделяемое носа, носоглотки и зева, забираемое с помощью ватных тампонов. На **рисунке 7** приведена схема бактериологического исследования отделяемого из верхних дыхательных путей.

Правила взятия мазков для посева на флору и чувствительность к антибиотикам

1. Слизь из носа:

- обмыть крылья носа стерильным физиологическим раствором. Материал забирать стерильным ватным тампоном из передних отделов носа, отдельно из правой и левой ноздри, избегая контакта тампона с кожей носа;
- тампон поместить в пробирку (с транспортной средой или без нее) и в течение 1 часа доставить в баклабораторию.

2. Слизь из зева:

- натощак до гигиенической обработки полости рта или через 2 часа после еды. Для взятия мазка стерильным ватным тампоном провести по задней стенке глотки и миндалинам, избегая контакта тампона со слизистой оболочкой полости рта и языка. При наличии налета стараться снять его часть. Далее см. п.1.

Заметим, что нижние отделы дыхательных путей в норме обычно не содержат бактерий. На **рисунке 8** приведена схема бактериологического исследования отделяемого из нижних отделов дыхательных путей.

Исследуемым материалом из нижних отделов дыхательных путей являются:

- мокрота;
- содержимое бронхов (лаваж), щеточные соскобы (brushings);
- аспираты и пунктаты из трахеи;
- легочная ткань (пункция и/или биопсия).

Мокрота может быть контаминирована нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей. Время проведения микробиологического исследования: 4 — 5 дней.

При оценке результатов принимают во внимание следующие показатели:

- содержание в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) определенного вида микроорганизмов — в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл;
- содержание при бронхиальной брашбиопсии определенного вида микроорганизмов — в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл;

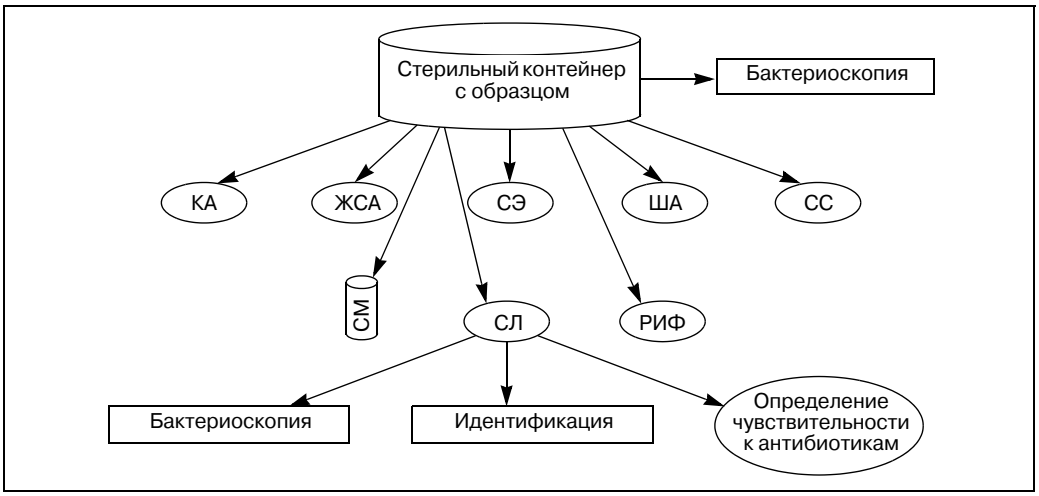

Рисунок 8. Схема бактериологического исследования отделяемого из нижних отделов дыхательных путей

Обозначения:КА — кровяной агар; ЖСА — желточно-солевой (маннито-солевой) агар; СЭ — среда для энтеробактерий; ША — шоколадный агар; СС — среда Сабуро (грибы); СМ — среда для микобактерий; СЛ — среда для легионелл; РИФ — реакция иммунофлюоресценции (вирусы)

- содержание в мокроте определенного вида микроорганизма — в количестве 10^6—10^7 КОЕ/мл.

Определенное значение имеет вид выделенного микроорганизма. Так, альфа-гемолитические стрептококки, коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды и нейссерии (кроме возбудителей дифтерии и менингита) учитываются только при СПИД/ВИЧ-ассоциированных инфекциях, нейтропении и онкологических заболеваниях.

Взятие мокроты необходимо производить до еды, после полоскания зева и полости рта теплой водой или раствором питьевой соды (1 чайная ложка на стакан воды). Мокроту при свободном откашливании (лучше — первую утреннюю порцию) собрать в стерильный контейнер с крышкой. Если мокрота отделяется плохо, то следует накануне дать пациенту отхаркивающие средства. Правильно собранная мокрота является гнойной или слизисто-гнойной, с прожилками крови (иногда также — с зелеными включениями).

Характерными признаками неправильно собранной мокроты являются:
- серый и белый цвет (слизистый или пенистый характер);
- белый цвет, наличие частиц пищи;
- водянистость.

При выявлении перечисленных признаков сбор мокроты следует повторить.

Микроскопическое исследование биоматериала. Диагностика

Собранную мокроту в дальнейшем подвергают микроскопическому исследованию. С этой целью пробу мокроты используют для приготовления мазка, который окрашивают по Граму. При обнаружении в пробе лишь эпителиальных клеток (секрет ротовой полости и глотки) культивирование образцов не проводится. Не следует также проводить посев образцов мокроты, мазки которой содержат (при 100-кратном увеличении микроскопа) менее 25 полиморфноядерных нейтрофилов и больше 10 эпителиальных клеток в поле зрения.

Диагностику легионеллы следует производить реакцией иммунофлюоресценции (РИФ) на определение антигена. Диагностику микоплазмы — иммуноферментным анализом (ИФА), выявляющим IgG , IgM. При диагностике хламидии диагностируются как РИФ, так и ИФА — антигены и антитела (IgG).

Определение чувствительности выделенных культур микроорганизмов к антибиотикам проводится аналогично методам в гемокультуре.

Инфекции системы органов пищеварения

Характеристика микрофлоры кишечника. Материалы для исследований

Для пищеварительной системы характерно распределение микрофлоры: так, в ротовой полости наблюдается ее многообразие, убывающее от пищевода к тонкой кишке. Обширная колонизация отмечается также в толстой кишке, где сосредоточена большая часть всей микрофлоры организма. Однако воспалительные процессы в органах пищеварения могут быть вызваны и представителями нормальной кишечной микрофлоры и внешними патогенами. В качестве исследуемого материала могут использоваться:
- рвотные массы;
- промывные воды;
- отделяемое желудка (фиброгастроскопия);
- отделяемое тонкой кишки;
- желчь;
- фекалии.

Порядок оценки результатов

Оценка результатов производится в зависимости от вида исследуемого материала. Так, при исследовании желчи прогностически неблагоприятным считается выделение различных энтеробактерий (чаще других —

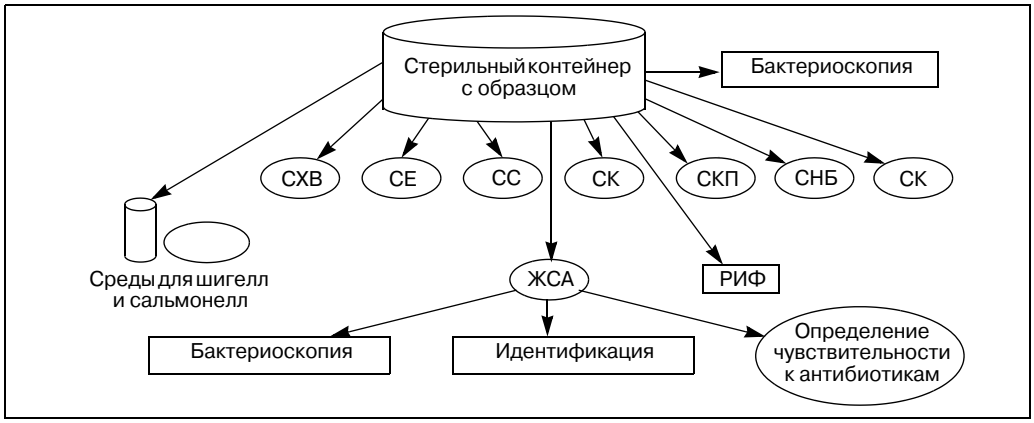

Рисунок 9. Схема бактериологического исследования отделяемого из желудочно-кишечного тракта

***Обозначения*:** СЕ — среда для йерсиний; СК — среда для кампило- и хеликобактера; СКП — среда для кишечной палочки; СК — среда для клостридий; СХВ — среда для холерного вибриона; ЖСА — желточно-солевой (маннито-солевой) агар; СС — среда Сабуро (грибы); СНБ — среда для неферментирующих грамотрицательных бактерий; РИФ — реакция иммунофлюоресценции (вирусы)

эшерихий, клебсиелл, протея, синегнойной палочки, бактероидов в количестве > 10^3 КОЕ/мл). На **рисунке 9** приведена схема бактериологического исследования при инфекционных поражениях органов пищеварения.

Время проведения исследования до получения отрицательного результата может составлять от 24 часов до 5 дней.

Правила взятия отделяемого пищеварительного тракта для бактериологического исследования

Желчь:
- проводить дуоденальное зондирование;
- порции А, В, С собрать раздельно в стерильные пробирки с соблюдением правил асептики и доставить в баклабораторию;
- накануне исключить из рациона питания обследуемого продукты дрожжевого и молочно-кислого брожения (кефир, творог и др.).

Отделяемое брюшной полости:
- собрать на стерильный ватный тампон или в стерильный шприц;
- материал поместить в стерильную пробирку и доставить в баклабораторию.

Отделяемое (или промывные воды) желудка или тонкой кишки:
- получить при фиброгастроскопии или специальными зондами;
- материал поместить в стерильную пробирку с физиологическим раствором и доставить в баклабораторию.

Фекалии:
- собрать в чистое судно без дезинфицирующих веществ;
- стерильной палочкой не более 1 грамма фекалий сразу после акта дефекации перенести в стерильный контейнер с крышкой и доставить в баклабораторию.

Инфекции мочевыводящих путей

Основные возбудители инфекций

Моча здорового человека, как правило, стерильна. Бактерии проникают в нее при прохождении через дистальные отделы мочевыводящих путей. Инфекции могут вызывать:
- стафилококки;
- энтерококки;
- энтеробактерии;
- псевдомонады;
- микобактерии;

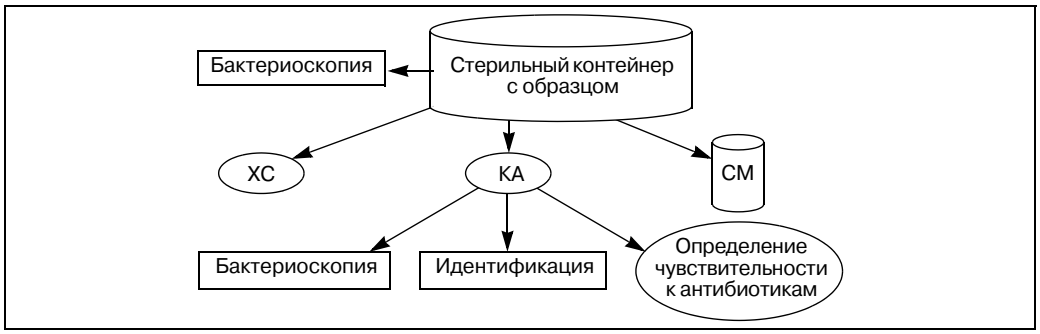

Рисунок 10. Схема бактериологического исследования мочи

Обозначения: ХС — хромогенные среды для выделения кишечной палочки, протея и других энтеробактерий, энтерококков, неферментирующих грамотрицательных бактерий, стафилококков и грибов; КА — кровяной агар для культивирования стрептококков, коринебактерий и гарднерелл; СМ — среда для микобактерий

- микоплазмы;
- грибы и фузиформные бактерии.

Обилие микроорганизмов, колонизирующих наружные половые органы и переднюю уретру, а также способных быстро размножаться в моче, осложняет правильную интерпретацию результатов бактериологического исследования. Отметим, что женщины более склонны к инфицированию мочевого тракта, при этом взятие проб мочи для исследования у них также представляет большие сложности.

В моче 10% пациентов с инфекциями мочевыводящих путей могут присутствовать два микроорганизма, каждый из которых может рассматриваться как возбудитель заболевания. Наличие в образце мочи трех и более различных микроорганизмов свидетельствует, как правило, об ошибках при взятии проб мочи или последующих манипуляциях (за исключением случаев, когда имеется постоянный катетер мочевого пузыря). Исследованию подвергается моча, полученная неинвазивным и инвазивным (надлобковая пункция мочевого пузыря, катетеризация мочевого пузыря) методами. На **рисунке 10** представлена схема бактериологического исследования мочи.

Основные этапы исследования мочи. Оценка результатов

Бактериологическое исследование мочи включает следующие этапы:

- мазки с окраской по Граму;
- микроскопию мазка (скрининг);
- культивирование проб мочи;
- определение чувствительности к антибиотикам для клинически значимых культур.

В норме моча человека, полученная неинвазивным путем, может быть контаминирована нормальной микрофлорой из дистальных отделов мочевыводящих путей и кожи промежности. Время проведения исследования до получения отрицательного результата составляет 24—72 часа.

Выявление одной и более бактериальных клеток в поле зрения микроскопа свидетельствует о наличии в 1 мл мочи 10^5 и более микроорганизмов. Выявление одного и более лейкоцитов в поле зрения микроскопа является индикатором инфекции. Подчеркнем, что в мазке мочи здорового человека допускается наличие лишь нескольких бактериальных клеток или лейкоцитов.

В мазках мочи, взятой у женщин, наличие большого числа слущенного эпителия, независимо от того, обнаружены или не обнаружены бактерии, свидетельствует о контаминации мочи влагалищной флорой, в связи с чем необходимо повторение анализа. При интерпретации результатов учитываются:

- степень бактериурии (см. Общие рекомендации по оценке результатов тестов мочи);
- вид выделенного микроорганизма;
- повторность его выделения в процессе заболевания;

- присутствие в моче монокультуры или ассоциации.

Общие рекомендации по оценке результатов тестов мочи

Категория 1:

Обнаружение менее 10^4 бактерий в 1 мл мочи. Показатель свидетельствует о вероятном отсутствии инфекции мочевого тракта. Исключение: присутствие менее 10^4 бактерий в 1 мл мочи, взятой из мочевого пузыря при надлобковой пункции или цистоскопии.

Категория 2:

Обнаружение 10^4 — 10^5 бактерий в 1 мл мочи. Если проявления заболевания отсутствуют, то необходим повторный анализ. При наличии клинических симптомов заболевания проводят как идентификацию, так и определение чувствительности культуры к антибиотикам, если на питательных средах обнаружен рост одного или двух разных типов колоний. Когда количество микробов, качество пробы мочи или особенности течения заболевания вызывают сомнение, следует получить другую пробу мочи для повторного исследования.

Категория 3:

Обнаружение более 10^5 бактерий в 1 мл мочи. Если из мочи выделены колонии одного или двух разных типов, проводят идентификацию бактерий и определяют чувствительность к антибиотикам. Обнаружение такого количества микроорганизмов является серьезным основанием предположить наличие инфекции у всех пациентов.

Примечание: При обнаружении более двух видов микроорганизмов в категориях 2 и 3 результаты оценивают как **подозрение на контаминацию мочи**, что требует повторения анализа.

Взятие мочи у взрослых для бактериологического исследования производится после тщательного туалета наружных половых органов 0,5% раствором марганцевокислого калия или кипяченой водой с мылом. Мочу собирают в середине мочеиспускания (средняя порция мочи) в стерильный контейнер с крышкой в количестве 10—15 мл. Пробы доставляют в баклабораторию в течение 2 ч после отбора или хранят в холодильнике при +4°С до доставки в баклабораторию (не более 18 ч). Определение чувствительности к антибиотикам проводят методами, аналогичными описанным для гемокультуры.

Инфекции, передаваемые половым путем

Мужчины

У мужчин эти исследования проводятся при уретритах, клинически проявляющихся расстройством мочеиспускания и/или дизурией. Уретриты подразделяются на гонококковые и негонококковые. Примерно в половине случаев негонококкового уретрита этиологическим фактором является *C. trachomatis*, реже — *U.urealyticum, T.vaginalis*, вирус герпеса человека. В то же время стафилококки, энтеробактерии, *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas spp.* часто выделяются из уретры здоровых людей, а потому не могут быть безоговорочно причислены к возбудителям уретритов.

Взятие, транспортировка и посев материала

При взятии, транспортировке и посеве материала действуют следующим образом. Тампоны с узким аппликатором или стерильную бактериологическую петлю вводят в уретру на глубину 3—4 см, осторожно поворачивают и вынимают. Для исследования используется материал, полученный как с наконечника, так и со стержня аппликатора тампона (для выделения культур *N. gonorrhoeae* используются тампоны, наконечники которых обработаны активированным древесным углем или альгинатом кальция, а также наконечники Даркона).

Аноректальный материал (при подозре-

нии на инфекцию в прямой кишке при гомосексуальных связях) получают, введя тампон на 4—5 см в анус. Для выделения N.gonorrhoeae посев материала производится непосредственно после взятия. Инкубирование проводят в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа (5—10%) и высокой влажности. Если немедленный посев на питательные среды и их инкубация невозможны, то материал следует поместить в транспортные среды (Амиес или Стюарта). Время транспортировки должно быть минимальным: так, при температуре окружающей среды +30°С оно не должно превышать 12 ч. Следует также избегать охлаждения материала.

Для выделения *N.gonorrhoeae* используют шоколадный агар с ростовыми и селективными добавками (модифицированный агар Тайера—Мартина), который инкубируют в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа и при высокой влажности. Чашки с посевом просматривают ежедневно в течение 2 суток.

Интерпретация полученных результатов

Достоверный признак уретрита — наличие четырех или более полиморфноядерных лейкоцитов в одном поле зрения микроскопа (масляно-иммерсионная система). При гонорее у мужчин в процессе микроскопии мазка обнаруживается более 10 полиморфноядерных лейкоцитов в одном поле зрения. При негонорейном уретрите в мазке (при отсутствии грамотрицательных диплококков) диагносцируется негонорейный уретрит.

Чувствительность и специфичность микроскопического исследования окрашенного по Граму мазка при диагностике гонореи у мужчин составляют более 98%. Окрашивать по Граму мазки, приготовленные из материала, полученного из уретры, прямой кишки или ротоглотки мужчин без клинических признаков заболевания, не рекомендуется.

Предварительная идентификация гонококков основывается на положительной оксидазной пробе и наличии в окрашенном по Граму мазке грамотрицательных диплококков. Выделенные штаммы *N. gonorrhoeae* должны подвергаться рутинному исследованию для выявления продукции бета-лактамазы (тест с нитроцефином). Для определения чувствительности должен быть использован метод серийных разведений или Е-тест. Диско-диффузионный метод не является адекватным для гонококков.

Женщины

В норме нижний генитальный тракт у женщины заселен различными микроорганизмами, среди которых преобладают грамположительные палочки Дедерляйна, относящиеся к роду *Lactobacillus*. Могут обнаруживаться и другие бактерии: "фекальная флора" — *Enterobacteriaceae, Streptococcus spp.*, анаэробные бактерии, грибы или флора слизистой, например, *Corynebacterium spp., S.epidermidis, Micrococcus spp.* и др.

Инфекции могут возникнуть:

- из-за специфической флоры:
  - *T. vaginalis;*
  - *T.pallidum;*
  - *N. gonorrhoeae;*
  - *G.vaginalis;*
  - *H.ducreyi;*
  - *M.tuberculosis;*
  - *C.trachomatis;*
  - различные вирусы;
- из-за дисбаланса нормальной микрофлоры, которую обычно нарушают:
  - грибы;
  - кишечная палочка;
  - другие энтеробактерии;
  - бета-гемолитические стрептококки серогруппы В;
  - энтерококки;
  - анаэробы;
  - урогенитальные микоплазмы.

Бактериальные вагинозы (неспецифические вагиниты) связаны с выраженным увеличением числа *G.vaginalis* и различных облигатных анаэробов, а также снижением числа влагалищных лактобактерий. Минимальный набор диагностических признаков бактериального вагиноза включает:

- патологические выделения из влагалища;
- pH влагалищного секрета выше 4,5;
- специфические ("ключевые") клетки;
- появление неприятного запаха, напоминающего аммиак, после добавления капли 10% едкого калия во влагалищный секрет.

Взятие, транспортировка и посев материала

Материал получают во время гинекологического осмотра. Гинекологическое зеркало непосредственно перед манипуляцией нельзя обрабатывать антисептиками или кремами. Для исследования на наличие дрожжей, *T. vaginalis* и возбудителей бактериальных вагинозов влагалищный секрет собирают тампоном с задней стенки влагалища. Материал для исследования на наличие гонококков и хламидий следует собирать из канала шейки матки.

После введения во влагалище гинекологического зеркала слизь с шейки матки следует промокнуть кусочком стерильной ваты. Затем специальный тампон вводят в канал шейки матки и осторожно поворачивают в нем в течение 10 сек, прежде чем вынуть. Материал из уретры, прямой кишки, ротоглотки для исследования на наличие гонококков у женщин забирают таким же образом, как у мужчин.

Во всех случаях воспаления тазовых органов необходимо исследовать шейку матки на наличие *N. gonorrhoeae*. Материал, полученный из маточных труб, дает более надежные результаты, однако наилучшим материалом является отделяемое, полученное путем аспирации. Транспортные среды Амиеса и Стюарта являются оптимальными для транспортировки материала, отобранного из шейки матки и влагалища. Исключение составляет материал, предназначенный для исследования на наличие *C. trachomatis*.

Интерпретация полученных результатов

Микроскопическое исследование вагинального секрета предназначено для постановки этиологического диагноза при вагинитах. Свежий мазок готовят, смешивая на предметном стекле вагинальный секрет и физиологический раствор для отделения клеток друг от друга.

Для выявления *T. vaginalis*, почкующихся дрожжей и "ключевых" клеток применяют микроскопическое исследование с увеличением в 40 раз. *C. albicans* могут формировать псевдомицелий, который иногда можно наблюдать во влагалищном секрете. "Ключевые" клетки могут быть обнаружены у большинства женщин с бактериальным вагинозом.

Наличие гранул или посторонних включений в цитоплазме эпителиальных клеток (ложные "ключевые" клетки) является менее объективным критерием, чем потеря клеточной стенки. Микроскопическое исследование свежего мазка из шейки матки проводить не рекомендуется.

Приготовление мазков, окрашенных по Граму, — метод выбора для диагностики бактериальных вагинозов. Мазок готовят путем осторожного прокатывания (а не размазывания) тампона по предметному стеклу. В норме в вагинальном мазке содержатся лактобактерии и не более 5 лейкоцитов в поле зрения. При бактериальном вагинозе выявляются "ключевые" клетки, покрытые мелкими грамотрицательными палочками, сочетающиеся со смешанной микрофлорой (мелкие палочки и коккобактерии при отсутствии крупных грамположительных палочек), и более 5 лейкоцитов в поле зрения.

Чувствительность метода исследования окрашенного по Граму мазка эндоцервикального отделяемого для выявления гонореи составляет 50—70%, а специфичность — 50—90%. Если в мазке цервикального отделяемого обнаруживают грамотрицательные внутриклеточные диплококки, то это еще не свидетельствует о наличии гонококков.

Исследование мазка из шейки матки наиболее информативно в плане выявления слизисто-гнойных цервицитов: наличие более 10 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения (с иммерсионной системой) является индикатором слизисто-гнойного цервицита, чаще всего вызываемого гонококками и/или хламидиями.

Исследование окрашенного по Граму мазка из материала, полученного из конъюнктивального мешка, является чувствительным и специфическим методом для диагностики конъюнктивита гонококковой этиологии. Наличие грамотрицательных внутриклеточных диплококков является диагностическим признаком гонококкового конъюнктивита.

Чувствительность культивирования материала на наличие гонококковой инфекции составляет 80—90%. Она снижается, если исследуемый материал взят во время менструации. Культивировать материал на наличие *G. vaginalis* или анаэробов для диагностики бактериальных вагинозов не рекомендуется, поскольку эти микроорганизмы обнаруживаются у 20 — 40% женщин в норме.

По сравнению с методом микроскопического исследования метод культивирования позволяет увеличить частоту обнаружения *C. albicans* на 50—100%. Методы культивирования более эффективны, если материал содержит небольшое число микроорганизмов. Лишь наличие большого числа *C. albicans* следует рассматривать как признак влагалищного кандидоза.

Посев клинического материала на специальную питательную среду Dobell-Laidlaw для выявление *T. vaginalis*, выполняемый в дополнение к исследованию свежего мазка, позволяет также выявить бессимптомных носителей. Так, примерно 15% сексуально активных мужчин и женщин колонизированы *M. hominis* и от 45 до 75% — *U. urealyticum*. Для правильной интерпретации результатов требуется не только идентификация, но и количественное определение микоплазм в материале. Микоплазмы являются факультативными анаэробами и чрезвычайно требовательны к питательным средам. Для их культивирования в среде должны присутствовать холестерол и другие факторы роста.

Инфекции ЦНС

Материал для исследования. Характеристика материала

Большинство инфекций ЦНС протекает тяжело и вызывает серьезные осложнения, поэтому микробиологическая диагностика является важнейшим компонентом постановки этиологического диагноза. Исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) необходимо проводить в случаях подозрений на менингит, а также при коматозных состояниях и неврологических симптомах неясного генеза.

В норме СМЖ стерильна.

В подавляющем большинстве случаев выделение микроорганизмов из СМЖ свидетельствует об их этиологической роли. Время проведения исследования до получения отрицательного результата: 24 часа — 6 дней.

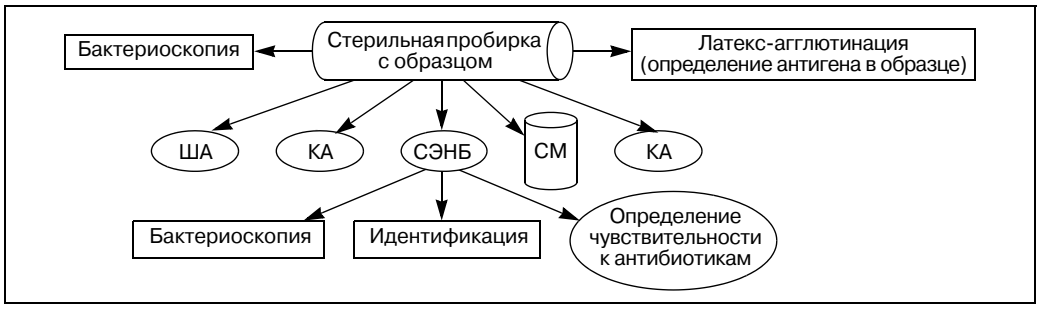

Рисунок 11. Схема бактериологического исследования при инфекциях центральной нервной системы

Обозначения: ША — шоколадный агар; КА — кровяной агар; СЭНБ — среда для энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий; СМ — среда для микобактерий; СС — среда Сабуро (грибы)

При патологии из СМЖ наиболее часто выделяются:

- **при гнойных менингитах** — *N. meningitidis, S. pneumoniae, Streptococcus* групп A, B, D, *S. aureus, H. influenzae, E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp., P. aeruginosa, Achromobacter spp., L. monocytogenes* и др.;
- **при асептических менингитах** — *M. tuberculosis, Leptospira spp., C. neoformans, T. gondii.*

На **рисунке 11** приведена схема бактериологического исследования при инфекционных поражениях ЦНС.

Правила взятия СМЖ у взрослых для бактериологического исследования

Кожу перед люмбальной пункцией обрабатывают спиртовой настойкой йода, затем — спиртом. Вытекающую из троакара СМЖ собирают в стерильную пробирку в количестве 2—5 мл. Во избежание охлаждения пробирки ее следует завернуть в толстый слой ваты. Определение чувствительности к антибиотикам проводится аналогичными методами, описанными для гемокультуры.

Инфекции органов зрения и слуха

Отделяемое из глаз

Показания: гнойно-воспалительные заболевания органов зрения.

Время проведения исследования до получения отрицательного результата составляет 24 — 72 ч. Возбудителями гнойно-воспалительных процессов чаще бывают *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, P. aeruginosa, M. lacunata, C. trachomatis* и др.

При оценке результатов следует учитывать, что выделение из патологического материала истинно патогенных микроорганизмов свидетельствует об их этиологической роли в данном процессе. Обнаружение же оппортунистических микроорганизмов может расцениваться и как этиологический агент, и как показатель высокой степени риска развития воспалительного процесса в ближайшем будущем.

Отделяемое из ушей

Показания: гнойно-воспалительные заболевания органов слуха.

Время проведения исследования до получения отрицательного результата составляет от 24 ч до 5 дней. Возбудителями гнойно-воспалительных процессов являются *S. aureus, P. aeruginosa, M. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, Bacteroides spp., F. nucleatum, Peptostreptococcus spp., Streptococcus* группы A, грибы и вирусы.

Оценка результатов

Для оценки результатов при острых воспалительных процессах обычно высевают в большом количестве монокультуры микроорганизмов, этиологическая значимость которых обычно не вызывает сомнений. Более трудна интерпретация результатов при хронических воспалительных процессах, когда высеваются ассоциации бактерий. В таких случаях важна количественная оценка роста различных видов микробов в ассоциации, поскольку преобладающему количественно микроорганизму принадлежит ведущая роль в этиологии инфекционного процесса.

Методы выделения, идентификации и определения чувствительности к антибиотикам указанных выше микроорганизмов аналогичны тем, что описаны в других разделах данной главы.

Правила взятия отделяемого из уха и глаза у взрослых

Отделяемое из уха:

- стерильный ватный тампон ввести в глубь ушного канала;
- при скудном секрете использовать стерильную марлевую салфетку;

- марлевую салфетку, пропитанную секретом, поместить в пробирку со стерильным питательным бульоном.

Отделяемое из глаза:

- материал собрать платиновой петлей с внутренней поверхности нижнего или верхнего века, с переходной складки конъюнктивы и сразу произвести посев на стерильный питательный бульон;
- при обильной секреции пользоваться стерильным ватным тампоном;
- при поражении края век корочки удалять пинцетом и брать материал из язвочек у основания ресниц;
- при поражении слезных мешков выделяемый при массаже секрет брать петлей или стерильным ватным тампоном.

Хирургические инфекции

Инфекционные процессы и их продукты

Одним из самых распространенных инфекционных процессов является продукция гнойного (иногда серозно-гнойного) экссудата как результат бактериального инфицирования полости, ткани или органа. Экссудат состоит преимущественно из полиморфно-ядерных лейкоцитов, микробов и смеси транссудата с фибрином. В одних случаях экссудат может накапливаться в межклеточном пространстве в пределах ткани (например, фурункул или подкожный нарыв), в то время как в других он образуется в открытых гнойных ранах.

Материал для исследования

Материал для исследования может быть получен при пункции местных абсцессов или во время других хирургических процедур. Отбирают несколько кусочков различных тканей и имеющиеся образцы гнойного экссудата. Экссудат необходимо отбирать стерильным шприцом с иглой. Если использован ватный тампон, то следует отбирать как можно больше экссудата и поместить тампон в соответствующую емкость для отправки в баклабораторию.

Основными этиологически значимыми микроорганизмами могут быть:

- в перитонеальной полости — грамотрицательные кишечные бактерии, грамотрицательные анаэробные палочки (*B. fragilis*) и клостридии;
- в межклеточных абсцессах — грамположительные кокки и грамотрицательные бактерии. При этом необходимо учитывать возможность присутствия анаэробов;
- в лимфатических узлах — микобактерии. Дополнительно материал исследуют на наличие стафилококков, стрептококков и грамотрицательных кишечных бактерий;
- в кожных покровах и подкожной клетчатке:
  - — при подкожных абсцессах — стафилококки;
  - — при мокнущих кожных поражениях — бета-гемолитический стрептококк и/или стафилококк;
  - — при пролежнях — комменсалы кожи или представители нормальной микрофлоры кишечника;
  - — при ожогах — стафилококки и синегнойная палочка;
- в выпотах (в полостях, в которых в норме содержится очень маленький объем стерильной жидкости, например, в перикардиальной сумке, плевральной полости, суставах) флора полиморфна и зависит от локализации выпота. Из плевральной полости, например, высеваются пневмококки, зеленящие стрептококки, гемофильные палочки, анаэробные стрептококки.

Взятие и транспортировка материала. Характеристика видов материалов

Взятие материала для бактериологического исследования требует тесного сотрудничества лаборатории и клинического отделе-

ния. Во многих случаях это — единственная возможность получить материал для исследования, поскольку во многих ситуациях "повторного" материала для исследования просто не будет. Вот почему выполненное по всем правилам взятие материала, его транспортировка и хранение чрезвычайно важны и каких-либо отступлений от принятой процедуры следует избегать.

Абсцессы

Техника забора гноя и кусочков ткани из абсцесса аналогична той, что применяется при хирургической операции. Максимально возможное количество гнойного материала следует забирать шприцем, взятый материал переносят в стерильную емкость в асептических условиях. Если стерильной емкости не оказалось, взятый материал может быть оставлен в шприце с закрытой иглой. В этом случае сам шприц доставляется в баклабораторию.

Следует принять меры к недопущению забора малого количества материала с помощью тампона, если в действительности имеется большой объем экссудата. Тампон в виде исключения может быть использован только для сбора гноя, если имеется скудное его количество или когда гной отбирают из анатомической области, требующей обращения с особой осторожностью, например, из глаза. Когда кусочки ткани из области абсцесса получены, их необходимо измельчить в маленьком объеме стерильного бульона, используя для этого стерильные ножницы.

Инфицированные, проникающие ранения, послеоперационные раны, ожоги, пролежни

После тщательной обработки операционного поля хирург определяет места, где скапливается гной, расположены некротические ткани, выделяется газ (крепитация) или наблюдаются другие признаки инфекции. Частицы пораженных тканей, предназначенные для лабораторного исследования, помещают в стерильную марлю, а затем — в стерильную емкость. Гной или другой экссудат должен быть аккуратно собран и помещен в стерильную пробирку. При необходимости могут быть использованы тампоны.

Свищи или отделяемое лимфатических узлов

В тех случаях, когда свищи или воспаленные лимфатические узлы самопроизвольно дренируются, этот материал должен быть тщательно собран с помощью стерильной пастеровской пипетки с резиновой грушей и помещен в стерильную пробирку. Если самопроизвольного дренирования не произошло, то хирургу следует получить материал, используя стерильный шприц с иглой или зонд. Использования тампона, по возможности, следует избегать.

Выпоты

Ненормально большой объем скопившейся жидкости в полостях тела — таких, как плевральная полость, брюшная полость, полость сустава — требует вмешательства хирурга, который в асептических условиях производит прокол, собирает жидкость в стерильную емкость и организует ее быструю доставку в лабораторию для микробиологического и цитологического исследования. В тех случаях, когда продукция экссудата постоянно продолжается и поставлен открытый дренаж, необходимо собрать дренажную жидкость в асептических условиях в стерильную пробирку и отправить ее в баклабораторию.

Макроскопическое исследование

Цвет

От желто-зеленого до красно-коричневого. Красный цвет является следствием присутствия в отделяемом крови или гемоглобина. Пунктат из первичного амебиазного печеночного абсцесса имеет светло-коричневый или темно-коричневый цвет и желатинообразную консистенцию. Гной из послеоперационных или травматических ран (ожогов)

может быть окрашен в зелено-голубой цвет за счет пигмента пиоцианина, вырабатываемого синегнойной палочкой.

Консистенция

Варьирует от жидкой до густой и клейкой. Экссудаты из полостей суставов, плевральной полости, перикардиального мешка или брюшины, обычно жидкие. Гной из свищей шейной области может быть желтым (желтые гранулы "серы" — колонии *Actinomyces israelii*). Мелкие гранулы в гное различного цвета (белого, черного, красного или коричневого) типичны для мицетомы. Гной из туберкулезного "холодного абсцесса" называют "казеиновым гноем".

Запах

Фекальный запах — характерный признак анаэробной или смешанной инфекции.

Исследование материала

Окраска по Граму

Приготовленный мазок микроскопируют в иммерсионном масле, используя объектив × 100. В нем могут быть:

- полиморфно-ядерные гранулоциты (клетки гноя);
- грамположительные кокки в виде виноградной грозди (предположительно стафилококки);
- грамположительные кокки в виде цепочек (предположительно стрептококки);
- грамотрицательные палочки, сходные с полиформами или облигатными анаэробами (бактероиды);
- крупные прямые грамположительные палочки с "обрубленными" концами — предположительно клостридии или бациллы;
- разнообразные бактериальные клетки, включая веретенообразные формы палочек. Такая картина свидетельствует о "смешанной анаэробной флоре";
- Candida или другие дрожжевые клетки, которые выглядят как овальные грамположительные почкующиеся сферы, часто формируя дочерний псевдомицелий;
- серные гранулы актиномицетов или гранулы мицетомы должны быть раздавлены на стекле, окрашены по Граму и исследованы на наличие тонких фрагментарных грамположительных волокон.

Прямая микроскопия

При исследовании в материал добавляют каплю 10% гидроокиси калия. Сверху материал покрывают покровным стеклом и, используя объектив ×10 и ×40, исследуют на наличие:

- активно движущихся амеб в пунктате из печеночного абсцесса;
- дрожжевых клеток *Histoplasma capsulatum, var. Duboisii, Blastomyces dermatidis, Candida spp.*;

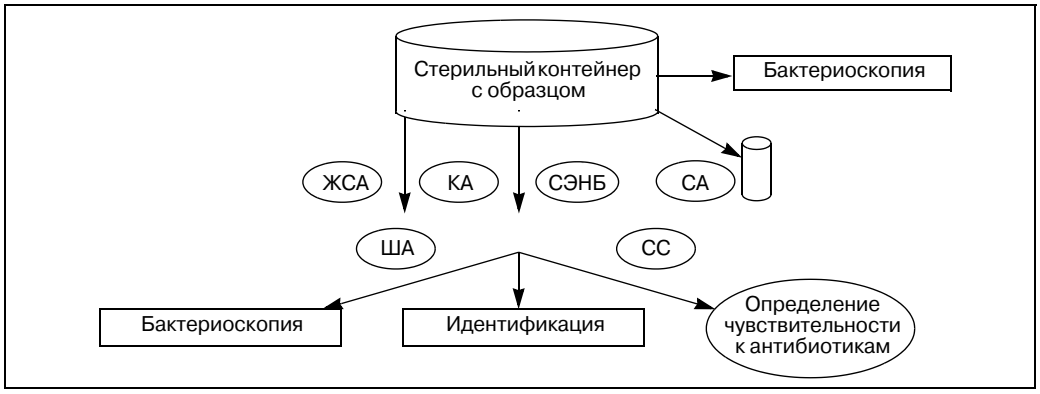

Рисунок 12. Схема бактериологического исследования раневого отделяемого

***Обозначения*:** КА — кровяной агар для культивирования стрептококков и коринебактерий; ЖСА — среда для стафилококков; ША — шоколадный агар (пастереллы); СЭНБ — среда для энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий; СА — среды для анаэробных бактерий; СС — среда Сабуро (грибы)

- грибковых гифов и бактериальных нитей в раздавленных гранулах мицетомы;
- паразитов, таких как микрофилярии, крючья *Echinococcus*, яйца *Schistosoma*, *Fasciola* и *Paragonimus*.

На **рисунке 12** представлена схема бактериологического исследования раневого отделяемого.

Оценка результатов

Выделенные микроорганизмы являются этиологическим агентом воспалительного процесса. При выделении ассоциации микроорганизмов из раневого отделяемого и выпотной жидкости ведущее значение в течении гнойно-воспалительного процесса имеют виды, количественно преобладающие в данной ассоциации. Должен быть произведен подсчет степени обсемененности исследуемого материала. Уровень обсемененности тканей в ране $\geq 10^5$ КОЕ/г содержимого является критическим. Превышение этого уровня указывает на возможность генерализации инфекционного процесса.

Определение чувствительности к антибиотикам проводится аналогичными методами, описанными для гемокультуры.

Автоматизация при идентификации и определении антибиотикочувствительности микроорганизмов различных групп

При идентификации микроорганизмов необходимо работать только с чистой культурой во избежание ошибочного заключения. Чистые культуры выделяют общепринятыми методами. Ключевой фактор успеха идентификации — качество питательных сред, используемых для первичного посева биоматериалов.

Дифференциация и идентификация возбудителей — определение родовой, видовой и типовой принадлежности микроорганизмов — осуществляется на основании изучения комплекса морфологических, тинкториальных, культуральных, ферментативных и антигенных свойств.

Результат идентификации в традиционных исследованиях получают не ранее 4—7 суток. На современном уровне быстрый и точный результат может быть получен при использовании готовых микрообъемных слайд-тестов и тест-систем для идентификации микроорганизмов. Слайд-тесты для биохимической идентификации — это готовые к использованию полистероловые планшеты или панели с сухими дифференциальные средами, или субстратами. В одних системах субстраты находятся в ячейках (лунках), в других — в шаблонах-носителях.

Тест-наборы Микро-ЛА-Тест содержат одновременно 7—24 субстратов для идентификации энтеробактерий и вибрионов, стафилококков, стрептококков, энтерококков, неферментирующих грамотрицательных бактерий, анаэробов, нейссерий. УРЕ-АШПтест предназначен для быстрого выявления *H. pylori* в биоптатах. Для быстрого определения бета-лактамазной активности используется бета-ЛАКТАМ-тест.

Кроме тест-систем дополнительно к планшетным рекомендуются диагностические полоски (они же могут быть использованы самостоятельно как идентификационные): тест-полоски на оксидазу (ОКСИ-тест), бета-галактозидазу (ОНПтест), гиппурат (ГИППУРАТтест), ацетоин (ВПтест), пирролидонилариламидазу (ПИРАтест). Полоски КОЛИтест и САЛМтест предназначены для быстрой идентификации кишечной палочки и сальмонелл соответственно.

Диагностические диски позволяют проводить селективную изоляцию и дифференциацию бактерий путем выявления роста прямо на питательной среде. Это диски Бацитрацин 10 ЕД, Бацитрацин S, Оптохин, Новобиоцин, V + K (Ванкомицин + Колистин), X-фактор (гемин), V-фактор (НАД), X+V фактор (гемин +НАД).

Использование МИКРО-ЛА-ТЕСТОВ существенно упрощает и стандартизирует

ежедневную рутинную работу микробиологических лабораторий. Достаточно эффективны для идентификации различных микроорганизмов в течение 3—48 ч и другие зарубежные диагностические системы API, ID, BBL Crystal, MicroScan и MicroTax.

Для биохимической идентификации энтеробактерий используются также отечественные микротесты ММТ Е1 и Е2, МТС-М-12Е (для ускоренной, в течение 5 ч, идентификации — наборы Рапид Энтеро, индикаторные диагностические пластины ПБДЕ, для идентификации стафилококков — тест-системы ПБДС, коринебактерий — ММТ D, вибрионов — ММТ V).

После добавления суспензий исследуемых микроорганизмов субстраты растворяются. При инкубации в ячейках (лунках) происходят биохимические реакции, результаты которых регистрируются визуально по изменению цвета индикатора или после добавления реактива, либо автоматически с помощью фотометрии.

По результатам первичного посева и данных микроскопии проводится дифференциация культур на грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки. Для идентификации грамположительных кокков на основании характера роста на кровяном агаре, данных морфологии и наличия каталазной активности используются тест-системы СТАФИтест 16, СТРЕПТОтест 16 или ЭН-КОККУСтест.

Система НЕЙССЕРИЯтест предназначена для идентификации грамотрицательных оксидазоположительных дипло- и тетракокков или коккобацилл.

Для выбора тест-системы при идентификации грамотрицательных палочек необходимо иметь данные по ферментации глюкозы и/или наличию оксидазной активности. Идентификация оксидазоотрицательных микроорганизмов осуществляется с помощью тест-системы ММТ-Е1 и Е2 или ЭНТЕРОтест16 или ЭНТЕРОтест24. Для ускоренной идентификации некоторых энтеробактерий предназначены тест-системы ЭНТЕРО-Скрин и ЭНТЕРО-Рапид 24.

Оксидазоположительные культуры идентифицируют при помощи НЕФЕРМтеста 24. Одновременно ставится тест на среде Хью-Лейфсона для определения ферментации глюкозы и наличия газообразования. Для определения подвижности микробов делается посев в полужидкий агар.

При отсутствии теста на оксидазу выбор тест-системы производится в соответствии с результатом теста на среде Хью-Лейфсона. Для культур, ферментирующих глюкозу, используются тест-системы ММТ Е1 и 2, ЭНТЕРОтест16 или ЭНТЕРОтест 24; для культур, не ферментирующих глюкозу, — НЕФЕРМтест 24.

Идентификация коринебактерий проводится с помощью тест-системы ММТ Д.

Для идентификации анаэробов с использованием тест-системы АНАЭРОтест 23 помимо результатов тестов, получаемых на индикаторных средах, необходимо внести данные о морфологии микроорганизмов, реакции при окраске по Граму, наличии или отсутствии спорообразования.

Идентификация грибов осуществляется с помощью тест-системы AUXOCOLOR.

Для определения антибиотикочувствительности используются отечественные тест-системы (ТПК-тесты) с визуальным учетом результатов через 18 часов и автоматическим (с помощью фотометров) для большинства микроорганизмов – через 6 часов.

Для визуального учета результатов биохимических тестов при проведении идентификации с использованием вышеперечисленных тест-систем и регистрации результатов ТПК-тестов при определении антибиотикочувствительности создана компьютерная программа “Система микробиологического мониторинга МИКРОБ”. Программа МИКРОБ-Автомат позволяет с помощью ридеров (Multiscan или приборы типа iEMS-Reader) производить автоматическое считывание с тест-систем. Преимуществом программ является возможность расширения числа идентифицируемых видов микроорганизмов, спектра изучаемых признаков (тестов), ведения баз данных для мониторинга микробного пейзажа и уровня антибиотикорезистентности. Компьютерные программы повышают степень точности

получения результата и сокращают сроки выполнения микробиологического исследования до 1—2 суток от момента выделения чистой культуры.

Литература

1. *Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Под ред. проф. В.В. Меньшикова. М.: Медицина,1987: 312—343.*
2. *Медицинская микробиология. Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева М.: Гоэтар медицина, 1998:636—642.*
3. *Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. Методические указания МЗ СССР № 2675—83 от 10.03.1983.*
4. *Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985.*
5. *Правила забора и доставки биоматериала для лабораторных исследований. Методические рекомендации МЦ УД ПРФ. М., 1997: 62 с.*
6. *Ричардсон М.Д., Кокки М. Руководство по лечению системных микозов. Пер. с англ. London, Current Medical Literature LTD, 1998: 64 с.*
7. *Сидоренко С.В., Колупаев В.Е. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов. М., Sanofi Pasteur, 1999: 32 с.*
8. *Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. Практические аспекты современной клинической микробиологии. М.: Лабинформ, 1997: 52 – 102.*
9. *Скала Л.З., Нехорошева А.Г., Луки И.Н.и др. Система регистрации и анализа в работе микробиологических лабораторий. Эпидемиология и инфекционные болезни, 5, 2000, 36—41.*
10. *Скала Л.З.Автоматизация в микробиологии и химиотерапии при внедрении микрометодов исследования. Новости клинической лабораторной диагностики, 1996, № 3*
11. *Скала Л.З., Нехорошева А.Г., Винокуров А.Е, Лукин И.Н. Современные технологии в микробиологии и химиотерапии. Автоматизированное рабочее место врача-микробиолога, химиотерапевта и эпидемиолога (Лекция). Клиническая лабораторная диагностика, № 12, 2001, 25—32.*
12. *Тец В.В. Справочник по клинической микробиологии. СПб.: Стройлеспечать, 1994: 223 с.*
13. *Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Heuck C.C. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии. Пер. с англ. Женева. ВОЗ, 1994: 132 с.*

РАЗДЕЛ I

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- **Лекарственные средства для лечения бактериальных инфекций**
- **Лекарственные средства для лечения туберкулеза**
- **Лекарственные средства для лечения грибковых инфекций**
- **Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций**
- **Лекарственные средства для лечения протозойных инфекций**
- **Антисептики и раневые покрытия**

Глава 3. Лекарственные средства для лечения бактериальных инфекций

Бета-лактамы **74**
Пенициллины 86
Цефалоспорины 89
Карбапенемы 92
Монобактамы 94
Аминогликозиды **95**
Макролиды **102**
Линкозамиды **112**
Гликопептиды **121**
Оксазолидиноны **125**
Тетрациклины **128**
Хинолоны и фторхинолоны **134**
Полимиксины **141**
Сульфаниламиды **145**
Нитрофураны **153**
Оксихинолины **157**
Нитроимидазолы **159**
Диаминопиримидины **164**
Сульфаниламиды, комбинированные с диаминопиримидинами **167**
Фузидины **170**
Фениколы **174**
Рифамицины **176**
Хиноксалины **179**
Другие антибактериальные ЛС **182**

Антимикробные лекарственные средства занимают одно из ведущих мест в фармакотерапии как по номенклатуре препаратов, так и по частоте их применения. Это связано с тем, что возбудители инфекционных заболеваний отличаются большим разнообразием (см. гл. I) и разной природной чувствительностью к антимикробным препаратам. Например, лекарственные средства, активные в отношении бактериальных инфекций, не действуют на вирусы и грибы. Кроме того, микроорганизмы вызывают инфекции любой локализации — в дыхательных и мочевыводящих путях, коже и мягких тканях, ЦНС, ККТ и др. Инфекции могут осложнять течение любых заболеваний: хирургических, гинекологических, легочных, офтальмологических и т.п. И, наконец, в процессе лечения инфекций их возбудители приобретают лекарственную устойчивость. В связи с широким распространением устойчивых к антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов многие ЛС снижают или даже теряют свою практическую значимость. Все это требует поиска новых антимикробных средств.

Номенклатура препаратов для лечения инфекций постоянно пополняется новыми ЛС. Каждый год появляются более эффективные препараты, число которых в настоящее время превышает 200.

Все антимикробные ЛС можно успешно разделить на пять групп по преимущественной активности — антибактериальные, противотуберкулезные, противопротозойные, противовирусные и противогрибковые. При этом если препараты первых трех групп объединены по их преимущественной активности (некоторые средства могут оказывать действие на бактерии, микобактерии и простейшие), то последние две группы состоят из препаратов со специфической активностью только в отношении грибов или вирусов.

Группа антибактериальных препаратов является самой большой по числу лекарственных средств, которые разделены на подгруппы по химическому строению — бета-лактамы (все они имеют в своей структуре бета-лактамное кольцо), макролиды (все имеют макроциклические лактонное кольцо), аминогликозиды (аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоновым фрагментом) и т.п. На химическое строение указывают названия других групп (тетрациклины, диаминопиримидины, хиноксалины, оксазолидиноны и др.). Группа "другие лекарственные средства" состоит из отдельных препаратов разного химического строения.

Таблица 3. Классификация антимикробных лекарственных средств

Антибактериальные		**Противопротозойные**	**Противовирусные**	**Противотуберкулезные**	**Противогрибковые**
Бета-лактамы	Макролиды		Аналоги нуклеозидов	Рифамицины	Полиены
Аминогликозиды	Линкозамиды		Ингибиторы ДНК-полимеразы	Аминогликозиды	Азолы
Тетрациклины	Гликопептиды		Средства, селективно активируемые вирусной тимифинкиназой	Фторхинолоны	Ингибиторы синтеза глюканов
Хинолоны и фторхинолоны	Оксазолидиноны		Нуклеозидные аналоги широкого спектра действия	Производные ГИНК	Аллиламины
Полимиксины	Сульфаниламиды		Ингибиторы протеаз	ЛС других групп	ЛС других групп
Нитрофураны	Хиноксалины		Вирулоцидные		
Оксихинолины	Нитроимидазолы		Производные амантана		
Диаминопиримидины	Фузидины		ЛС разных групп		
Фениколы	Рифамицины		Интерфероны и их индукторы		
Другие ЛС					

Препараты двух других групп (противотуберкулезные и противопротозойные ЛС) также объединены по химическому строению. При этом, как указывалось выше, в них входят многие ЛС, включенные по преимущественной активности в группу антибактериальных средств.

Классификация двух последних групп (противогрибковые и противовирусные ЛС) смешанная: препараты объединены по химической структуре и по механизму действия.

В общем виде классификация антимикробных средств представлена в **таблице 3**.

К вопросу о терминологии. Под термином "антибиотик" обозначаются продукты жизнедеятельности любых организмов, способные убивать микроорганизмы или тормозить их рост. В дальнейшем антибиотиками стали называть вещества, полученные не из продуктов обмена организмов, а полученные полусинтетическим или синтетическим путем (например, фторхинолоны).

Во избежание терминологической путаницы представляется целесообразным все вещества, действующие на микроорганизмы (вне зависимости от их природного, полусинтетического или синтетического происхождения), обозначать как "антимикробные препараты".

Бета-лактамы

Пенициллины 86

Цефалоспорины 89

Карбапенемы 92

Монобактамы 94

Бета-лактамы (бета-лактамные антибиотики) включают большую группу ЛС, имеющих бета-лактамное кольцо. К ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы и ингибиторы бета-лактамаз.

Бета-лактамы — наиболее многочисленная группа среди всех антимикробных ЛС, применяемых в клинике. Многообразие бета-лактамов объясняется возможностью получать новые соединения путем химической модификации базовой молекулы — 6-аминопенициллиновой кислоты и 7-аминоцефалоспорановой кислоты.

К настоящему времени получено множество полусинтетических ЛС в ряду пенициллинов и цефалоспоринов.

Антимикробная активность

Бета-лактамы обладают широким спектром антимикробного действия, но есть группа микроорганизмов, которая исключена из спектра их активности: это облигатные и факультативные внутриклеточные микроорганизмы (риккетсии, хламидии, легионеллы, бруцеллы и др.). Клиническая неэффективность (или низкая эффективность) при инфекциях, вызываемых этими микроорганизмами, связана с ограниченной способностью бета-лактамов проникать внутрь клетки макроорганизма, прежде всего внутрь фагоцитов, где локализуется возбудитель. Также устойчивы ко всем бета-лактамам метициллинрезистентные стафилококки. Кроме того, природной устойчивостью к бета-лактамам обладают микоплазмы.

Данные о природной активности бета-лактамов в отношении клинически значимых микроорганизмов и ориентировочные сведения об их приобретенной устойчивости к отдельным антибиотикам приведены в **таблице 4**.

Грамположительные микроорганизмы

Большинство бета-лактамов высоко активны в отношении грамположительных микроорганизмов. Единственным исключением является группа монобактамов.

Streptococcus spp. высоко чувствительны к бета-лактамам. Наиболее активны природные пенициллины, что делает их ЛС выбора при лечении стрептококковых инфекций. Сравнительно мало активны оксациллин и карбоксипенициллины. Активность других представителей полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов различается, но нет оснований считать эти различия клинически значимыми.

Таблица 4. Характеристика природной активности бета-лактамов и уровень приобретенной резистентности основных клинически значимых микроорганизмов

Микроорганизмы	Природные пенициллины	Пенициллиназостабильные пенициллины	Аминопенициллины	Карбоксипенициллины	Уреидопенициллины	Защищенные пенициллины	Цефалоспорины I	Цефалоспорины II	Цефалоспорины III	Цефалоспорины IV	Монобактамы	Карбапенемы
Грамположительные микроорганизмы												
Стрептококки												
S. pyogenes	++	+	++	+	++	++	+	++	++	++	0	++
S. pneumoniae	++/r	+/r	++/r	+/r	++/r	++/r	+/r	++/r	++/r	++	0	++
S. agalactiae	++/r	+/r	++/r	+/r	++/r	++/r	+/r	++/r	++/r	++	0	++
S. группы viridans	++/r	+	++/r	+	+	++/r	+/r	++/r	++/r	++	0	++
Энтерококки												
E. faecalis	+/r	0	+/r	0	+/r	+/r	0	0	0	+/–/r	0	+/r
E. faecium	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Стафилококки												
Staphylococci MS	++/R	++	++/R	+/R	+/R	++	++/r	++	+	++	0	++
Staphylococci MR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Грамотрицательные микроорганизмы												
Грамотрицательные кокки												
Neisseria spp.	++/r–R	0	++/r–R	+/r–R	+/r–R	++	+	++	++	++	++	++
M. catarrhalis	++/R	0	++/R	+/R	+/R	++	+	++	++	++	++	++
Грамотрицательные палочки												
Haemophilus spp.	+/–/r–R	0	+/r–R	+/r–R	+/r–R	+	0	+	++	++	++	++
E. coli, Shigella spp., Salmonella spp., P. mirabilis	0	0	+/R	+/R	++/R	+/r	+/R	+/ r–R	++/r	++	++/r	++
Klebsiella spp., P. vulgaris, C. diversus	0	0	0	+/–/R	+/R	+/r	+/–/ R	+/R	++/ r–R	++/ r–R	++/ r–R	++
Enterobacter spp., C. freundii, Serratia spp., M. morganii, P. stuartii, P. rettgeri	0	0	0	+/R	+/R	+/r	0	+/–/ R	++/ r–R	++/r	++/ r–R	++/r
Неферментирующие микроорганизмы												
Pseudomonas spp.	0	0	0	+/-/R	+/R	+/R *	0	0	++/r **	++/r	+/r	++/r
Анаэробы												
Bacteroides fragilis	0	0	0	0	+/R	++	0	+/r ***	0	0	0	++

* Только ингибиторзащищенные антипсевдомонадные пенициллины;
** Реальной антипсевдомонадной активностью обладают цефтазидим и цефоперазон;
*** Реальной антианаэробной активностью обладают цефамицины (цефокситин, цефотетан, цефметазол)

++ — высокая активность; + — умеренная активность; +/– — слабая активность; о — отсутствие активности; r — частота приобретенной резистентности в пределах 10%; R — частота приобретенной резистентности от 10 до 50%; r–R — частота приобретенной резистентности между отдельными видами в группе существенно варьирует

Не обнаружено ни одного штамма *S. pyogenes*, устойчивого к пенициллину и, соответственно, к другим бета-лактамам. Резистентность других стрептококков часто подвержена значительным колебаниям. Во всех случаях она связана с модификацией пенициллинсвязывающих белков (ПСБ); продукции бета-лактамаз у стрептококков не выявлено.

Наибольшее практическое значение имеют пенициллинрезистентные пневмококки. В отдельных регионах Испании, Франции, Венгрии частота устойчивости достигает 60%. В нашей стране распространение устойчивости пневмококков к пенициллину невелико (около 10%). Кроме того, умеренная устойчивость пневмококков к пенициллину не сопровождается клиническим неуспехом при лечении бета-лактамами.

Отмечается тенденция к повышению частоты устойчивости к пенициллину среди стрептококков групп B и viridans, но такие штаммы остаются весьма редкими.

Предсказать чувствительность или устойчивость пенициллинрезистентных пневмококков к другим бета-лактамам достаточно сложно: часто активность сохраняют цефалоспорины III поколения, практически всегда активны цефалоспорины IV поколения и карбапенемы. Полусинтетические пенициллины и цефалоспорины I—II поколения чаще всего неактивны. Поскольку резистентность у стрептококков/пневмококков не связана с продукцией бета-лактамаз, ингибиторзащищенные бета-лактамы не имеют преимуществ. Наиболее полно перекрестная резистентность к бета-лактамам изучена у пневмококков. При обнаружении штамма пневмококка, устойчивого к пенициллину, определяют его чувствительность к другим бета-лактамам методом серийных разведений.

Enterococcus spp. значительно менее чувствительны к бета-лактамам, чем другие грамположительные микроорганизмы, что связано с пониженной аффинностью ПСБ к этим антибиотикам. Энтерококкам свойственны выраженные межвидовые различия в чувствительности к бета-лактамам, наибольшую чувствительность имеет *E. faecalis*. Природно устойчивы к бета-лактамам *E. faecium* и другие виды энтерококков — они синтезируют большое количество ПСБ пятого типа с низкой аффинностью к этим антибиотикам.

Из всех бета-лактамов клинически значимой антиэнтерококковой активностью (в отношении *E. faecalis*) обладают природные пенициллины, амино-, уреидопенициллины и карбапенемы. Цефалоспорины реальной активностью не обладают. ЛС выбора для лечения энтерококковых (*E. faecalis*) инфекций являются аминопенициллины. У бета-лактамов отмечается бактериостатическая активность лишь в отношении *E. faecalis*, а бактерицидное действие проявляется только при комбинации с аминогликозидами.

Staphylococcus spp. (*S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки) от природы высоко чувствительны к бета-лактамам, наименьшие значения МПК имеют природные пенициллины и аминопенициллины. В ряду цефалоспоринов от I к III поколению наблюдается некоторое снижение активности, хотя реального клинического значения это не имеет. Исключением являются пероральные цефалоспорины III поколения — цефиксим и цефтибутен, — практически лишенные антистафилококковой активности.

Стафилококки оказались первыми микроорганизмами, чья приобретенная резистентность привела к резкому снижению эффективности терапии. Менее чем через 10 лет после внедрения в клиническую практику бензилпенициллина частота резистентности к этому антибиотику в отдельных стационарах достигала 50%, а в настоящее время практически повсеместно, в том числе и в России, устойчивость даже внебольничных штаммов превышает 80%.

Устойчивость связана с продукцией плазмидных бета-лактамаз. Ее удалось сравнительно легко преодолеть путем создания полусинтетических изоксозолинпенициллинов (метициллина и оксациллина), а также цефалоспориновых антибиотиков, устойчивых к ферментативному гидролизу. Амино-, карбокси- и уреидопенициллины разрушаются этими фермен-

тами так же эффективно, как и природные пенициллины; иногда наблюдается частичный гидролиз цефалоспоринов I поколения. Стафилококковые бета-лактамазы эффективно подавляются ингибиторами, что обеспечивает высокую активность защищенных пенициллинов.

Однако в 1961 г. появились первые сообщения о выделении метициллинрезистентных стафилококков (MPC). Резистентность оказалась связанной с появлением нового ПСБ (ПСБ2 и ПСБ2а), отсутствующего у чувствительных штаммов и обладающего пониженной аффинностью ко всем бета-лактамам. Поскольку для установления метициллинрезистентности обычно используют оксациллин (он более стабилен при хранении), появился равнозначный термин "оксациллинрезистентность".

При исследованиях *in vitro* в отношении некоторых штаммов MPC цефалоспорины и карбапенемы иногда проявляют достаточно высокую активность. Формально по величине МПК или диаметру зоны ингибирования роста такие штаммы следует считать чувствительными. Тем не менее клинические исследования показали, что при метициллинрезистентности эффективность всех бета-лактамов существенно снижается независимо от их активности *in vitro*.

Следовательно, при определении устойчивости к оксациллину у стафилококков ни один бета-лактамный антибиотик (независимо от активности *in vitro*) не может быть рекомендован для лечения.

Оценка чувствительности к оксациллину остается ключевой в планировании терапии стафилококковых инфекций.

При инфекциях, вызванных штаммами, чувствительными к оксациллину, оксациллин является ЛС выбора. Практически равную эффективность будут проявлять защищенные пенициллины, цефалоспорины (цефалоспорины I—II и IV поколений несколько более высокую эффективность, чем ЛС III поколения) и карбапенемы. При выявлении оксациллинрезистентных штаммов применение любых бета-лактамов должно быть исключено.

Грамотрицательные микроорганизмы

Грамотрицательные кокки

Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis имеют высокую природную чувствительность к бета-лактамам. Их внешняя мембрана проницаема не только для цефалоспоринов и полусинтетических пенициллинов, но и для природных пенициллинов (по этому признаку указанные микроорганизмы отличаются от других грамотрицательных). Традиционно ЛС выбора при лечении инфекций, вызванных этими микроорганизмами, считаются природные пенициллины, но цефалоспорины (прежде всего III поколения) не уступают им по активности. Достаточно активны полусинтетические пенициллины, кроме оксациллина.

Распространение приобретенной резистентности грамотрицательных кокков, связанной с продукцией плазмидных бета-лактамаз класса А, имеет выраженные различия. Чаще всего продукцию плазмидных бета-лактамаз широкого спектра выявляют у *M. catarrhalis* (60—80% штаммов). Эти ферменты гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Остальные бета-лактамы сохраняют высокую активность.

Нарастает частота продукции бета-лактамаз с аналогичными свойствами у *N. gonorrhoeae,* что снижает роль пенициллина как ЛС выбора при лечении гонореи и выдвигает на первое место цефалоспорины II—III поколения и защищенные пенициллины.

В отличие от вышеназванных микроорганизмов, у *N. meningitidis* продукцию бета-лактамаз выявляют крайне редко; описаны штаммы со сниженной чувствительностью к пенициллину, обусловленной модификацией ПСБ и снижением проницаемости наружной мембраны. Значение пенициллина как ЛС выбора при лечении менингококковой инфекции сохраняется.

Грамотрицательные палочки

Грамотрицательные микроорганизмы имеют некоторые особенности. Прежде всего, их наружная мембрана малопроницаема

для природных пенициллинов, и в лечении соответствующих инфекций эти пенициллины значения не имеют. Другим принципиально важным свойством грамотрицательных микроорганизмов являются гены, кодирующие бета-лактамазы класса А или С.

Способностью к синтезу хромосомных бета-лактамаз и его характером (конститутивным или индуцибельным) определяется природная чувствительность грамотрицательных микроорганизмов к бета-лактамам. В зависимости от типа экспрессии хромосомных бета-лактамаз микроорганизмы можно разделить на несколько групп.

Первая группа: Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Proteus mirabilis, Haemophilus spp. У этих микроорганизмов продукция хромосомных бета-лактамаз класса С не определяется или минимальна (конститутивно низкий уровень продукции). Они обладают природной чувствительностью ко всем бета-лактамам, кроме природных и пенициллиназостабильных пенициллинов; чувствительность к цефалоспоринам I поколения варьирует. *Haemophilus spp.* к цефалоспоринам I поколения не чувствительны.

Тем не менее реальная активность аминопенициллинов, карбокси- и уреидопенициллинов и цефалоспоринов I поколения ограничена распространением приобретенной резистентности, связанной с продукцией бета-лактамаз широкого спектра. На территории России частота выявления бета-лактамаз у *E. coli*, *P. mirabilis* в некоторых случаях (особенно у госпитальных штаммов) достигает 50%. Бета-лактамазы расширенного спектра у этих микроорганизмов встречаются редко. Однако в последние годы у госпитальных штаммов *E. coli* частота продукции бета-лактамаз увеличилась и в некоторых стационарах может достигать 30%.

В нашей стране частота продукции бета-лактамаз широкого спектра у *Haemophilus spp.* (по данным ограниченных исследований) не превышает 10%.

Таким образом, в зависимости от тяжести и характера инфекции (госпитальная или внебольничная) ЛС выбора для эмпирической терапии инфекций, вызванных этой группой микроорганизмов, могут быть защищенные пенициллины или цефалоспорины II—III поколений.

При шигеллезе и кишечном сальмонеллезе реальное клиническое значение из бета-лактамов имеют только аминопенициллины, но их роль в связи с распространением бета-лактамаз широкого спектра снижается, и альтернативой являются фторхинолоны. ЛС выбора для лечения генерализованного сальмонеллеза следует считать цефалоспорины III поколения, так как бета-лактазы расширенного спектра, гидролизующие эти цефалоспорины, у сальмонелл до сих пор встречаются крайне редко.

Вторая группа: Klebsiella spp., P. vulgaris, C. diversus. Они также конститутивно продуцируют незначительное количество хромосомных бета-лактамаз, относящихся к классу А. Несмотря на низкий уровень продукции, эти ферменты гидролизуют амино-, карбокси- и частично уреидопенициллины, а также цефалоспорины I поколения. Бета-лактамазы *P. vulgaris* тоже эффективно гидролизуют цефалоспорины II поколения. Таким образом, наибольшая природная чувствительность у перечисленных микроорганизмов отмечается к цефалоспоринам III—IV поколений, защищенным пенициллинам, монобактамам и карбапенемам.

Основным механизмом приобретенной резистентности является продукция плазмидных бета-лактамаз широкого и расширенного спектра. Последние ограничивают активность не только полусинтетических пенициллинов, но и цефалоспоринов II—IV поколений. В общем при внебольничных инфекциях, вызываемых данной группой микроорганизмов, цефалоспорины III поколения высокоэффективны; прогнозирование их эффективности при госпитальных инфекциях без лабораторных исследований затруднительно.

Защищенные пенициллины не всегда эффективны в отношении инфекций, вызываемых штаммами, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра.

В отношении некоторых штаммов, продуцирующих эти бета-лактамазы, *in vitro* проявляет активность цефепим, но данные о его клинической эффективности противоречивы. Наиболее надежными бета-лактамами в отношении этой группы энтеробактерий являются карбапенемы.

Третья группа: Enterobacter spp., Citrobacter freundii, Serratia spp., Morganella morganii, Providencia stuartii и **P. rettgeri**. Это типичные госпитальные патогены, представляющие одну из наиболее сложных групп возбудителей в плане воздействия бета-лактамами. У данных микроорганизмов выявляется индуцибельная продукция хромосомных бета-лактамаз класса С. Поскольку большинство бета-лактамов разрушается указанными ферментами, уровень природной чувствительности бактерий определяется способностью антибиотиков индуцировать синтез. Аминопенициллины, цефалоспорины I поколения относятся к сильным индукторам, поэтому вышеназванные микроорганизмы к ним устойчивы. Цефалоспорины II поколения в меньшей степени индуцируют хромосомные бета-лактамазы класса С, и их активность близка к промежуточной. Цефалоспорины III—IV поколений, монобактамы, карбокси- и уреидопенициллины в незначительной степени индуцируют синтез хромосомных бета-лактамаз и, следовательно, проявляют высокую активность. Несмотря на то, что карбапенемы относятся к сильным индукторам, они не разрушаются этими ферментами, следствием чего является высокая природная активность данной группы ЛС.

Из механизмов приобретенной резистентности в обсуждаемой группе имеет значение также гиперпродукция хромосомных бета-лактамаз. Она связана с мутациями в регуляторных областях генома, приводящими к дерепрессии синтеза фермента. Особое значение этого механизма устойчивости состоит в том, что он достаточно часто формируется в процессе лечения цефалоспоринами III поколения пациентов с тяжелыми госпитальными инфекциями, вызываемых *Enterobacter spp., Serratia spp.* (селекция мутантов-гиперпродуцентов на фоне элиминации чувствительных микроорганизмов). Активность в отношении штаммов гиперпродуцентов сохраняют только цефалоспорины IV поколения и карбапенемы.

Неферментирующие микроорганизмы

Природной устойчивостью ко многим бета-лактамам обладают **Pseudomonas spp**. (прежде всего **P. aeruginosa**), **Acinetobacter spp**. и некоторые другие неферментирующие бактерии (**Burkholderia cepacia**), что связано с низкой проницаемостью их внешних структур и продукцией хромосомных бета-лактамаз класса С.

Активность в отношении **P. aeruginosa** отмечается у карбокси- и уреидопенициллинов, некоторых цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон), цефалоспоринов IV поколения, монобактамов и карбапенемов (кроме эртапенема). Приобретенная резистентность этих микроорганизмов может быть связана со многими механизмами: продукцией плазмидных бета-лактамаз, гиперпродукцией хромосомных бета-лактамаз, снижением проницаемости клеточной стенки. Часто наблюдается сочетание перечисленных механизмов.

Накапливаются данные об устойчивости ко многим бета-лактамам, связанной с их активным выведением из микробной клетки (efflux). На практике это приводит к появлению и распространению штаммов, устойчивых ко всем бета-лактамам.

Acinetobacter spp. проявляют высокую природную чувствительность к бета-лактамам, но в госпитальных условиях происходит очень быстрая селекция штаммов с приобретенной устойчивостью, механизмы которой не всегда известны. Ацинетобактерии одни из немногих обладают природной чувствительностью к ингибитору бета-лактамаз — сульбактаму, что объясняет высокую эффективность ампициллин/сульбактама и цефоперазон/сульбактама при этих инфекциях.

В определенных условиях (чаще в отделениях реанимации и интенсивной терапии) на фоне применения карбапенемов с максимально широким среди бета-лакта-

мов спектром действия в результате элиминации чувствительных микроорганизмов возможна селекция видов, продуцирующих бета-лактамазы класса В (металлоэнзимы) и, как следствие, проявляющих природную устойчивость к этим антибиотикам. К таким микроорганизмам относятся *Stenotrophomonas maltophilia*, некоторые виды *Flavobacterium*.

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides fragilis и родственные микроорганизмы проявляют достаточно высокую природную устойчивость к бета-лактамам. Большинство других анаэробов высокочувствительны к бета-лактамам, в том числе и к природным пенициллинам.

Устойчивость *B. fragilis* в основном определяется продукцией этими микроорганизмами хромосомных бета-лактамаз класса А. Благодаря устойчивости к гидролизу цефамицины (цефокситин, цефотетан, цефметазол) обладают клинически значимой антианаэробной активностью. Высокоактивны также защищенные бета-лактамы и карбапенемы, а случаи приобретенной устойчивости к ним крайне редки.

Механизм действия и резистентность

Антимикробная активность бета-лактамов связана с бета-лактамным кольцом в их химической структуре.

Мишенью действия бета-лактамных антибиотиков в микробной клетке являются траспептидазы и карбоксипептидазы — ферменты, участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов — пептидогликана. Благодаря способности связываться с пенициллинами и другими бета-лактамами эти ферменты получили второе название — пенициллинсвязывающие белки (ПСБ). Молекулы ПСБ жестко связаны с цитоплазматической мембраной микробной клетки. Они осуществляют образование поперечных сшивок.

Связывание бета-лактамных антибиотиков с ПСБ ведет к инактивации ПСБ, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки. Таким образом, активность конкретных бета-лактамных антибиотиков в отношении отдельных микроорганизмов в первую очередь определяется их аффинностью (сродством) к ПСБ. Чем ниже аффинность взаимодействующих молекул, тем более высокие концентрации антибиотика требуются для подавления функции фермента.

Однако для взаимодействия с ПСБ антибиотик должен проникнуть через наружные структуры микроорганизма. У грамположительных микроорганизмов капсула и пептидогликан не являются существенной преградой для диффузии бета-лактамов. Практически непреодолим для диффузии бета-лактамов липополисахаридный слой в наружной мембране грамотрицательных бактерий. Единственным путем для диффузии бета-лактамов служат пориновые каналы внешней мембраны, которые представляют собой воронкообразные структуры белковой природы и становятся основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки. Чем больше молекула антибиотика, тем медленнее его диффузия через пориновые каналы.

Доступ бета-лактамных антибиотиков к мишени ограничивают также ферменты бета-лактамазы, гидролизующие антибиотики. В результате межвидового генного переноса бета-лактамазы широко распространены у различных микроорганизмов, в том числе патогенных.

У грамотрицательных микроорганизмов бета-лактамазы локализуются в периплазматическом пространстве, между наружной и внутренней мембранами, а у грамположительных они свободно диффундируют в окружающую среду.

К практически важным свойствам бета-лактамаз относятся:

- субстратный профиль — способность к преимущественному гидролизу тех или иных бета-лактамов, например, пенициллинов или цефалоспоринов или карбапенемов, либо тех и других в равной степени;

- локализация кодирующих генов, плазмидная или хромосомная. Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной наблюдают распространение резистентного клона;
- тип экспрессии — конститутивный или индуцибельный. При конститутивном типе микроорганизмы синтезируют бета-лактамазы с постоянной скоростью, при индуцибельном количество синтезируемого фермента резко возрастает после контакта с антибиотиком (индукция);
- чувствительность к ингибиторам. К ингибиторам бета-лактамаз относятся вещества бета-лактамной природы с минимальной собственной антибактериальной активностью, но способные необратимо связываться с бета-лактамазами и, таким образом, ингибировать их активность (суицидное ингибирование).

В результате при одновременном применении бета-лактамов и ингибиторов бета-лактамаз последние защищают антибиотик от гидролиза. Лекарственные формы, в которых соединены антибиотики и ингибиторы бета-лактамаз, получили название **ингибиторзащищенных бета-лактамов**.

В клиническую практику внедрены три ингибитора: клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам. К сожалению, далеко не все известные бета-лактамазы чувствительны к ним.

Можно выделить несколько групп бета-лактамаз, имеющих наибольшее практическое значение **(табл. 5).**

Таким образом, индивидуальные свойства отдельных бета-лактамов определяются их аффинностью к ПСБ, способностью проникать через внешние структуры микроорганизмов и устойчивостью к гидролизу бета-лактамазами.

Поскольку пептидогликан (мишень действия бета-лактамных антибиотиков) является обязательным компонентом микробной клетки (кроме микоплазм), все микроорганизмы в той или иной степени чувствительны к антибиотикам этого класса. Однако на практике реальная активность бета-лактамов ограничивается их концентрациями в крови или очаге инфекции. Если ПСБ не угнетаются при практически достижимых концентрациях антибиотиков, то говорят о природной устойчивости микроорганизма. Истинной природной резистентностью к бета-лактамам обладают только микоплазмы, так как у них отсутствует пептидогликан.

Таблица 5. Характеристика основных бета-лактамаз

Класс	Характеристика
Стафилококковые плазмидные бета-лактамазы	
A	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий широкого спектра	
A	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра грамотрицательных бактерий	
A	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I—IV поколений. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные бета-лактамазы грамотрицательных бактерий	
A	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I—II поколений. Чувствительны к ингибиторам
C	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I—III поколений. Нечувствительны к ингибиторам
B	Эффективно гидролизуют практически все бета-лактамы, включая карбапенемы. Нечувствительны к ингибиторам

Кроме природной чувствительности (или резистентности), клиническую эффективность бета-лактамов определяет приобретенная устойчивость. Она формируется при изменении одного из параметров, определяющих природную чувствительность микроорганизма. Механизмами приобретенной устойчивости могут быть:

- снижение аффинности ПСБ к антибиотикам;

- снижение проницаемости внешних структур микроорганизма;
- появление новых бета-лактамаз или изменение экспрессии имеющихся.

Все эти эффекты становятся результатом различных генетических событий: мутаций в существующих генах или приобретения новых.

Фармакокинетика

Всасывание бета-лактамов различно. Некоторые пенициллины (бензилпенициллин, карбокси- и уреидопенициллины) нестабильны в кислой среде, поэтому практически не всасываются при приеме внутрь и применяются только парентерально. Среди цефалоспориновых антибиотиков выделяют ЛС для парентерального (низкое всасывание при приеме внутрь) и перорального применения, причем биодоступность последних существенно различается, в том числе в зависимости от приема пищи. Карбапенемы и монобактамы также имеют крайне низкую биодоступность при приеме внутрь. Показатели биодоступности бета-лактамов, а также другие параметры фармакокинетики приведены в **таблице 6**.

В крови бета-лактамы в различной степени связываются с белками плазмы, преимущественно альбуминами. **Объем распределения** бета-лактамов в среднем составляет около 20 л, что свидетельствует о проникновении ЛС в ткани. Концентрации бета-лактамов в большинстве тканей организма равны 30—70% сывороточных концентраций. Бета-лактамы не проникают внутрь клеток макроорганизма. Период полувыведения большинства бета-лактамов составляет около 2 ч, но имеются исключения: он больше у некоторых цефалоспоринов (цефтриаксон, цефотетан, цефиксим).

Большинство бета-лактамов **выводится** с мочой в неизмененном виде, некоторые ЛС частично метаболизируются в печени (изоксозолинпенициллины, уреидопенициллины, цефалотин, цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам). Цефоперазон в значительных количествах выводится с желчью.

Клиническое применение

Бета-лактамы назначают как в амбулаторной практике, так и в стационаре. В схемах антибактериальной терапии и профилактики при большинстве инфекционных заболеваний (как внебольничных, так и госпитальных) бета-лактамы приводятся как ЛС выбора. Место бета-лактамов в антибактериальной терапии указано при описании отдельных групп ЛС.

Противопоказания и предостережения

Аллергические реакции

Противопоказаны бета-лактамы только в случае документированной гиперчувствительности. Аллергические реакции чаще отмечаются при применении пенициллинов (5—10%), реже — цефалоспоринов (2%), карбапенемов и монобактамов (менее 1%). При гиперчувствительности к пенициллину в анамнезе существует риск перекрестной реакции с другими бета-лактамами: частота аллергических реакций на цефалоспорины увеличивается до 10% у пациентов с гиперчувствительностью к пенициллину. При указании в анамнезе на тяжелые реакции гиперчувствительности к пенициллину (анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм) применение других бета-лактам не допускается. При указании в анамнезе на умеренные реакции к пенициллину (крапивница, ринит, эозинофилия и др.) в случае крайней необходимости допускается применение цефалоспоринов или карбапенемов. В этом случае, ввиду возможной перекрестной реакции на другие бета-лактамы, первое введение антибиотика возможно только в условиях, гарантирующих оказание неотложной помощи.

Беременность

Все бета-лактамы относятся к категории B: исследования на животных не выявили токсического действия на плод и новорожденного, однако наблюдения на людях не проводились. При необходимости бета-лактамы можно применять для лечения инфекций у беременных.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры бета-лактамов

ЛС	Доза (мг), способ применения	F, %	C_{max}, мг/л	$T_{1/2}$, ч	AUC, мг·ч/л	СВ, %	ВМ, %	Влияние пищи на всасывание	Биотрансформация, %
Пенициллины									
Азлоциллин	2000, в/в		352	1		20—40	60—70		8—50
Амоксициллин	500, внутрь	80	16	1	29,2	17	50	Нет	10—20
Ампициллин	500, в/м		9	0,8	51,9	20	50		10—50
	500, внутрь	40	5,1	0,8	12,1	20	50	Снижение	10—50
Бензилпенициллин	500, в/м	—	4,5	0,6	13,7	65	48		20—50
Карбенициллин	1000, в/м		29,8	1,5	94,3	50—60	80		10—30
Клоксациллин	500, внутрь	50	7,3	0,8	14,3	95	39	Снижение	40—50
Оксациллин	500, в/м		6,5	0,8	8,8	90	42		40—50
	500, внутрь	30	2	0,6	3,6	90	20	Снижение	40—50
Пиперациллин	1000, в/в		70,7	1	36	20—40	70—80		
Тикарциллин	750, в/м		24,1	1,2	71,9	45	69,5		5
Феноксиметилпенициллин	500, внутрь	35	3—3,6	0,74	5,3	80	50	Снижение	50—70
Цефалоспорины I поколения									
Цефадроксил	500, внутрь	90	15,4	1,4	49,4	20	79—84	Нет	1
Цефазолин	500, в/м		47,1	1,8	18,6	73—87	66—74		1
Цефалексин	500, внутрь	90	16,9	0,8	20,9	20	84	Нет	2
Цефалоспорины II поколения									
Цефаклор	500, внутрь	50—95	5,3	0,8	7	25	70	Снижение	5—15
Цефамандол	1000, в/м		20,1	0,85	58	56—78	65—80		2
Цефокситин	1000, в/в		125	0,5—0,8	56,3	65—79	80—90		5
Цефуроксим	500, в/м		27,4	1,2—1,5	54,5	33—50	> 90		5
Цефуроксим аксетил	250, внутрь	52	6,3	1,2	18,9	50	50	Увеличение	
Цефалоспорины III поколения									
Цефиксим	400, внутрь	50	3,6	3,1	25,7	65	22—27	Нет	
Цефоперазон	1000, в/в		125,8	1,9—2,7	409	82—93	14—27		75
Цефотаксим	500, в/м		15,4	1,1	31,4	30—51	55—65		30—50
Цефподоксим проксетил	100, внутрь	30—50	1,34	1,9	7,8	40	44	Увеличение	
Цефтазидим	1000, в/в		77,4	1,9	147,3	< 10	89		5
Цефтибутен	200, внутрь	80	9,3	1,8—2	43,7	65—77	78	Снижение	
Цефтриаксон	1000, в/в		161,2	6—8	1005	85—95	54		35—40
Цефалоспорины IV поколения									
Цефепим	1000, в/в		74,9	2	153,7	20	75—90		
Карбапенемы									
Имипенем	1000, в/в		54,6	1	90,8	20	76		
Меропенем	1000, в/в		61,6	1	90,8	2	75		
Эртапенем	1000, в/в		160	4		60	> 80		
Монобактамы									
Азтреонам	1000, в/в		93,5	1,8	222	55—60	70—80		30

Нарушение функции почек

Большинство бета-лактамов не оказывает нефротоксического действия, они безопасны в терапевтических дозах, в частности, у пациентов с заболеваниями почек. Ухудшение функции почек отмечено при применении первых цефалоспориновых антибиотиков (цефалоридин). Последующие ЛС были лишены прямого нефротоксического действия, за исключением цефалотина, применение которого в сочетании с аминогликозидами может сопровождаться определенной нефротоксичностью. При использовании метициллина описано развитие интерстициального нефрита, с лихорадкой, кожной сыпью, эозинофилией, протеинурией, гематурией. Риск развития этого осложнения существенно ниже при применении других пенициллиназостабильных пенициллинов (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин).

Гепатотоксичность

Транзиторное повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы возможно при применении любых бета-лактамов. Эти реакции проходят самостоятельно и не требуют отмены ЛС. Описано развитие гепатита при использовании оксациллина и азтреонама. Развитие холелитиаза возможно при приеме цефтриаксона. Цефтриаксон не следует назначать недоношенным новорожденным, так как у него есть способность вытеснять билирубин из связи с белками плазмы и вызывать желтуху.

Реакции желудочно-кишечного тракта

Тошнота, рвота и диарея могут наблюдаться при применении всех бета-лактамов, чаще при пероральном применении ампициллина. В редких случаях возможно развитие антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *C. difficile*.

Гематологические реакции

Такие реакции (лейкопения, тромбоцитопения) мало характерны для бета-лактамов.

Применение некоторых цефалоспоринов и карбоксипенициллинов может привести к геморрагическому синдрому. Цефалоспорины, имеющие в структуре метилтиотетразольное кольцо (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол), обладают способностью вызывать гипопротромбинемию вследствие нарушения всасывания витамина К в кишечнике; реже наблюдаются кровотечения. К этой реакции предрасполагают недостаточность питания, почечная недостаточность, цирроз печени, злокачественные опухоли. Таким пациентам следует с осторожностью назначать указанные ЛС перед операциями.

Развитие геморрагического синдрома на фоне применения карбенициллина или тикарциллина связано с нарушением функции мембран тромбоцитов. Данные ЛС следует также с осторожностью назначать перед операциями и контролировать время кровотечения.

Нарушение толерантности к алкоголю

Дисульфирам-подобные реакции при приеме алкоголя могут вызвать цефалоспорины, имеющие в структуре метилтиотетразольное кольцо (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол). Пациенты, получающие лечение этими антибиотиками, должны быть осведомлены о возможности такой реакции.

Побочные эффекты

Наиболее частые побочные эффекты бета-лактамов приведены в **таблице 7**.

Таблица 7. Побочные эффекты бета-лактамов

ЛС	Проявления
Местные реакции	
Пенициллины, цефалоспорины	Боль при в/м введении
Все бета-лактамы	Жжение и флебиты при в/в введении
Гиперчувствительность	
В большей степени пенициллины	Реакции немедленного типа: анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм. Отсроченные реакции: крапивница, зуд, эритема, артрит, эозинофилия, тромбоцитопения, васкулит
Желудочно-кишечные	
Все бета-лактамы, особенно ампициллин, амоксициллин/клавуланат	Тошнота, рвота, диарея
Любые бета-лактамы (редко)	Диарея, вызванная *C. difficile,* псевдомембранозный колит
Печеночные	
Все бета-лактамы	Повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы
Оксациллин, азтреонам	Гепатит
Цефтриаксон	Желтуха, холелитиаз
Интерстициальный нефрит	
Оксациллин	Гематурия, протеинурия, лихорадка, эозинофилия
Гематологические	
Карбоксипенициллины, некоторые цефалоспорины (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол)	Геморрагический синдром
Неврологические	
Все бета-лактамы	Головная боль, головокружение, тремор
Большие дозы пенициллинов	Судороги
Нарушение толерантности к алкоголю	
Некоторые цефалоспорины (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, цефметазол)	Дисульфирам-подобные реакции: тошнота, рвота, головная боль, головокружение, жар, тахикардия
Суперинфекция	
Все бета-лактамы	Вагинальный или оральный кандидоз

Пенициллины

Указатель описаний ЛС

Природные
Бензатин бензилпенициллин 730
Ретарпен *860*
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*
Феноксиметилпенициллин 903
Оспен *845*

Полусинтетические
Азлоциллин 705
Амоксициллин
Оспамокс *844*
Хиконцил *919*
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Ампициллин 719
Ампициллин/оксациллин
Ампициллин/сульбактам 721
Диклоксациллин
Карбенициллин 776
Клоксациллин
Мезлоциллин**
Оксациллин 840
Пиперациллин 852
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин*
Тикарциллин/клавуланат 901

Основой химической структуры пенициллинов является 6-аминопенициллановая кислота. Все ЛС этой группы действуют бактерицидно. Пенициллины разделяют на природные и полусинтетические.

Природные пенициллины

Все природные пенициллины имеют сходную антимикробную активность преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (стрептококки, пневмококки, энтерококки, стафилококки, *Bacillus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopthiae*), а также грамотрицательных кокков (менингококки, гонококки), некоторых анаэробов (*Clostridia spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Actinomyces israelii*), спирохет (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*). Грамотрицательные микроорганизмы обычно устойчивы, за исключением *Haemophilus ducreyi* и *Pasteurella multocida*.

Основной механизм приобретенной резистентности к природным пенициллинам связан с продукцией бета-лактамаз. В настоящее время большинство штаммов стафилококков устойчиво к пенициллину. В последние годы увеличивается частота устойчивых штаммов *N. gonorrhoeae*.

Бензилпенициллин нестоек в кислой среде желудка, поэтому применяется исключительно парентерально. Феноксиметилпенициллин стабилен в кислой среде желудка, его применяют внутрь. Он сходен с бензилпенициллином по спектру антимикробного действия, но менее активен.

Бензилпенициллин имеет короткий период полувыведения. Прокаин пенициллин и бензатин пенициллин являются пролонгированными формами бензилпенициллина, создают депо при внутримышечном введении и обеспечивают замедленное высвобождение действующего начала (пенициллина).

Полусинтетические пенициллины

Полусинтетические пенициллины делятся на: изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные), аминопенициллины, карбоксипенициллины, уреидопенициллины, ингибиторозащищенные и комбинированные (ампициллин/оксациллин).

Аминопенициллины имеют расширенный по сравнению с природными пенициллинами спектр антимикробной активности, действуют на некоторые микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (преимущественно внебольничные штаммы), гемофильную палочку, *Helicobacter pylori*, анаэробы (за исключением *B. fragilis*). Активность в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков не уступает таковой бензилпенициллина. Гидролизуются аминопенициллины бета-лактамазами. К аминопенициллинам относят ампициллин и амоксициллин.

Спектр и уровень активности ампициллина и амоксициллина сходны, хотя имеются некоторые различия *in vitro*: амоксициллин несколько более активен против пневмококков, ампициллин — против шигелл.

Наибольшие различия существуют в фармакокинетике ампициллина и амоксициллина. Ампициллин плохо всасывается при приеме внутрь, причем пища еще больше снижает его биодоступность. Амоксициллин обладает высокой биодоступностью, не зависящей от приема пищи. Он лучше проникает в некоторые ткани, в частности, в бронхолегочную систему, в связи с чем там создаются концентрации ЛС, почти в два раза выше, чем в крови. Амоксициллин имеет более высокий показатель периода полувыведения, поэтому он применяется с интервалом в 8 ч, в отличие от ампициллина, который назначают принимать каждые 6 ч.

Клиническое применение ампициллина и амоксициллина сходно, хотя амоксициллин назначают исключительно внутрь, а ампициллин — внутрь и парентерально. Парентеральное введение ампициллина при этом предпочтительнее.

Антипсевдомонадные пенициллины делятся на две группы : карбоксипенициллины (карбенициллин, тикарциллин) и уреидопенициллины (азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин). ЛС этих двух групп имеют широкий спектр антимикробной активности, более широкий, чем у аминопенициллинов. Они активны в отношении многих грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, в связи с чем объединены в группу "антипсевдомонадных пенициллинов".

Карбоксипенициллины по спектру активности сходны с аминопенициллинами (за исключением действия на *P. aeruginosa*), но активность против грамположительных кокков ниже. Карбоксипенициллины неактивны в отношении *E. faecalis*. В отношении анаэробных микроорганизмов тикарциллин проявляет хорошую активность, за исключением *Bacteroides* spp.

Уреидопенициллины проявляют существенно более высокую активность *in vitro*, чем карбоксипенициллины. По активности в отношении грамположительных бактерий уреидопенициллины сходны с аминопенициллинами, а по действию на грамотрицательные бактерии значительно их превосходят.

Антипсевдомонадные пенициллины по активности против *P. aeruginosa* располагаются в порядке снижения активности так: азлоциллин = пиперациллин > тикарциллин > карбенициллин. Эти ЛС эффективно гидролизуются различными бета-лактамазами (хромосомными и плазмидными), что существенно ограничивает их клиническую эффективность. В настоящее время область клинического применения данных ЛС существенно ограничена исключительно синегнойной инфекцией с документированной чувствительностью. Гораздо большее клиническое значение имеют ингибиторзащищенные антипсевдомонадные пенициллины — тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам.

Применение антипсевдомонадных карбокси- и уреидопенициллинов требует осторожности. Наиболее серьезными побочными реакциями могут быть гипернатриемия, гипокалиемия (особенно при сердечной или почечной недостаточности) и кровоточивость, связанная с развитием дисфункции мембран тромбоцитов.

Все инъекционные формы этих ЛС содержат натрий в следующих количествах, в мэкв/г:

- карбенициллин — 4,7;
- тикарциллин — 5,2;
- азлоциллин — 2,17;
- пиперациллин — 1,98.

Карбоксипенициллины (особенно карбенициллин) применяются в больших суточных дозах, чем уреидопенициллины, поэтому в организм поступает значительное количество натрия, что может быть опасно для больных с сердечной или почечной недостаточностью. Риск развития гипокалиемии имеется также при применении карбенициллина, что следует учитывать наряду с возможной гипернатриемией у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Наиболее выражен риск кровоточивости при применении карбенициллина, в меньшей степени — тикарциллина и минимален при применении уреидопенициллинов.

К **ингибиторзащищенным пенициллинам** относят: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат.

Эти антибиотики представляют собой фиксированные комбинации аминопенициллинов или антипсевдомонадных пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз, которые не обладают существенной антибактериальной активностью, но необратимо связывают различные бета-лактамазы и таким образом защищают пенициллины от разрушения такими ферментами. В результате резистентные к пенициллинам штаммы микроорганизмов становятся чувствительными к комбинации данных ЛС с ингибиторами. Спектр природной активности ингибиторзащищенных бета-лактамов соответствует содержащимся в их составе пенициллинам; различается только уровень приобретенной устойчивости.

Ингибиторзащищенные пенициллины широко применяются в клинической практике, причем амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам — преимущественно при внебольничных инфекциях, а тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам — при госпитальных.

Цефалоспорины

Указатель описаний ЛС

I поколение
Цефадроксил 928
Цефазолин 929
Цефалексин 932
Оспексин *845*
Цефалотин 933

II поколение
Цефаклор 930
Цефамандол 934
Цефметазол*
Цефокситин
Цефотетан*
Цефуроксим
Аксетин *707*
Кетоцеф *779*
Цефуроксим аксетил

III поколение
Цефиксим 936
Цефоперазон 938
Медоцеф *814*
Цефобид *937*
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефподоксим проксетил
Цефтазидим 942
Цефтибутен 943
Цефтизоксим 944
Цефтриаксон 945
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

IV поколение
Цефепим 935
Максипим *810*
Цефпиром

Ингибиторозащищенные
Цефоперазон/сульбактам 939
Сульперазон *885*

Цефалоспориновые антибиотики используются в клинической практике с начала 60-х годов XX века. Синтезировано более 50 ЛС этой группы. В настоящее время цефалоспорины занимают ведущее место при лечении различных инфекций в стационаре. В схемах начальной эмпирической терапии инфекций различной локализации в большинстве случаев отдается предпочтение ЛС цефалоспоринового ряда, поскольку они:

- имеют широкий спектр антимикробной активности, хорошие фармакокинетические характеристики, низкую токсичность и хорошую переносимость (в том числе при применении в максимальных дозах);
- хорошо сочетаются с другими антибактериальными ЛС;
- удобны в применении и дозировании (для большинства ЛС возможно в/м или в/в болюсное введение с интервалом 8—12 ч).

Применение цефалоспоринов ограничивает развитие резистентности микроорганизмов в результате продукции ими бета-лактамаз, особенно в последние годы, когда неоправданно, а часто и бесконтрольно используются цефалоспорины.

В зависимости от спектра антимикробной активности цефалоспорины разделяют на поколения. Первые цефалоспорины появились в клинике в начале 60-х годов XX века — сначала цефалоридин, затем цефалотин, цефазолин и ряд пероральных ЛС (цефалексин, цефрадин, цефадроксил, цефаклор). Они были высоко активны преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки). Их активность в отношении грамотрицательных возбудителей была ограниченной (в основном *E. coli, Salmonella spp., Shigella spp., P. mirabilis*). Эти ЛС легко подвергались гидролизу бета-лактамазами.

С середины 60-х годов XX века в клиниках Европы и Америки увеличилась частота госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. В результате были созданы цефалоспориновые антибиотики с повышенной активностью в отношении этих микроорганизмов. Позднее, в 70-е годы, в клинической практике появились цефалоспорины II поколения, а в 80-е годы — ЛС III поколения.

Цефалоспорины II поколения (цефамандол, цефуроксим, цефокситин) имели повышенную по сравнению с цефалоспоринами I поколения активность в отношении грамотрицательных возбудителей, прежде всего *H. influenzae*, и большую устойчивость к действию бета-лактамаз. В то же время эти ЛС сохраняли высокую активность в отношении грамположительных

бактерий. Применение ЛС II поколения при госпитальных инфекциях ограничивали низкая активность в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., P. rettgeri, Klebsiella spp., P. vulgaris*) и отсутствие природной чувствительности к названным ЛС у *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.*

Появление цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон), высоко активных в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, позволило подобрать ключ к решению проблемы возрастающей резистентности госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий и давало определенные надежды на прогресс в лечении серьезных инфекций в стационаре. Действительно, в 80-е годы большинство госпитальных штаммов микроорганизмов проявляло высокую чувствительность к цефалоспоринам III поколения.

В конце 80-х годов были созданы ЛС IV поколения, которые сочетали в себе высокую активность цефалоспоринов I—II поколений в отношении стафилококков и цефалоспоринов III поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

На сегодняшний день ЛС IV поколения имеют наиболее широкий спектр антимикробной активности среди цефалоспориновых антибиотиков. Цефалоспорины IV поколения в некоторых случаях проявляют активность в отношении тех штаммов *Enterobacteriaceae*, которые устойчивы к ЛС III поколения.

Таким образом, у цефалоспоринов от I к IV поколению увеличивается активность в отношении грамотрицательных бактерий и пневмококков, и немного снижается активность в отношении стафилококков от I к III поколению.

Цефалоспорины с выраженной антианаэробной активностью (цефамицины): **цефокситин, цефотетан, цефметазол.**

Цефалоспорины с активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов: **цефтазидим, цефоперазон, цефепим, цефоперазон/сульбактам**.

Таблица 8. Сравнительная активность in vitro цефалоспориновых антибиотиков

Поколения цефалоспоринов	Активность в отношении бактерий		Устойчивость к действию бета-лактамаз грамотрицательных бактерий
	грамположительных	грамотрицательных	
I	++	+/–	—
II	++	+	+/–
III	+	++	+
IV	++	++	++

Все цефалоспорины практически лишены активности против энтерококков, малоактивны против грамположительных анаэробов и слабоактивны против грамотрицательных анаэробов.

Природная активность и приобретенная резистентность микроорганизмов к цефалоспоринам представлены в **таблице 8**.

Цефалоспорины хорошо переносятся. Наиболее частые нежелательные явления при их применении — аллергические реакции (2—3%), хотя они возникают существенно реже по сравнению с пенициллинами. Примерно у 10% больных с гиперчувствительностью к пенициллину возникают перекрестные реакции на цефалоспорины.

Из других нежелательных реакций следует отметить местную болезненность при в/м введении цефалоспоринов. Флебиты при в/в введении наблюдаются редко (менее 1%).

Реакции желудочно-кишечного тракта встречаются нечасто (около 2%), обычно при применении оральных ЛС. Парентеральные цефалоспорины, выделяющиеся с желчью (цефоперазон, цефтриаксон), чаще вызывают диарею. Описано развитие псевдохолелитиаза при применении цефтриаксона. Следует помнить, что при применении цефалоспоринов, как и других антибиотиков, возможно развитие тяжелой антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *C. difficile*, и псевдомембранозного колита, хотя частота этого осложнения невысока (менее 1%).

При применении цефалоспоринов I поколения (цефалоридин) были описаны нефротоксические эффекты, особенно при

сочетании этих ЛС с аминогликозидами. Современные ЛС цефалоспоринов лишены нефротоксических свойств.

Некоторые цефалоспорины, имеющие в структуре метилтиотетразольную группу в позиции 3 (цефамандол, цефметазол, цефоперазон, цефотетан), вызывают дисульфирам-подобные реакции при приеме алкоголя, а также геморрагический синдром в результате нарушения синтеза протромбина и всасывания витамина К в кишечнике.

Клиническое значение геморрагического синдрома, появившегося в результате применения этих цефалоспоринов, невелико (реже 1%), но риск возрастает у пожилых людей и больных с почечной или печеночной недостаточностью, поэтому рекомендуется контролировать протромбиновое время.

Цефалоспориновые антибиотики не обладают тератогенными или эмбриотоксическими свойствами и при необходимости могут применяться при лечении беременных.

Цефалоспорины I поколения делятся на парентеральные (цефазолин, цефалотин) и пероральные (цефалексин, цефадроксил).

Цефалоспорины I поколения активны преимущественно против грамположительных микроорганизмов. Некоторые грамотрицательные энтеробактерии (*E. coli*, *P. mirabilis*) природно чувствительны к цефалоспоринам I поколения, но приобретенная устойчивость к ним высокая.

Спектр пероральных и парентеральных цефалоспоринов одинаковый, хотя активность немного выше у парентеральных ЛС, среди которых наиболее активен цефазолин.

Цефалоспорины II поколения делятся на парентеральные (цефуроксим, цефамандол, цефокситин, цефотетан, цефметазол) и пероральные (цефуроксим аксетил, цефаклор).

Цефалоспорины II поколения более активны в отношении грамотрицательных бактерий по сравнению с цефалоспоринами I поколения. Пероральные и парентеральные ЛС по уровню активности существенно не различаются.

Некоторые цефалоспорины II поколения, относящиеся к группе цефамицинов (цефокситин, цефотетан), активны в отношении анаэробных микроорганизмов, но по сравнению с цефуроксимом менее активны против аэробных бактерий.

Цефалоспорины III поколения делятся на парентеральные (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон) и пероральные (цефиксим, цефтибутен, цефподоксим проксетил).

Цефалоспорины III поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательных микроорганизмов и стрептококков/пневмококков. Антипсевдомонадные цефалоспорины III поколения (цефтазидим, цефоперазон) активны в отношении *P. aeruginosa* и некоторых других неферментирующих микроорганизмов.

Цефалоспорины IV поколения имеют наиболее широкий спектр активности среди цефалоспоринов, сходный со спектром цефалоспоринов III поколения, но с меньшей устойчивостью возбудителей (ЛС устойчиво к гидролизу хромосомными бета-лактамазами класса С). Цефепим, который является парентеральным ЛС, частично противостоит гидролизу плазмидными бета-лактамазами расширенного спектра, проявляет высокую активность в отношении *P. aeruginosa* (сравнимую с цефтазидимом) и других неферментирующих микроорганизмов.

К ингибиторозащищенным цефалоспоринам относят цефоперазон/сульбактам.

В отличие от пенициллов только один цефалоспорин применяется в сочетании с ингибитором бета-лактамаз. Это комбинированное ЛС состоит из цефалоспорина III поколения — цефоперазона и ингибитора — сульбактама. Спектр его активности более широкий из-за уменьшения частоты устойчивости к нему грамотрицательных микроорганизмов, в том числе и анаэробных.

Карбапенемы

Указатель описаний ЛС

Имипенем
Меропенем 815
Эртапенем

Карбапенемам свойствен наиболее широкий спектр антимикробной активности среди всех бета-лактамных антибиотиков. Это оптимальные ЛС для эмпирической монотерапии тяжелых госпитальных инфекций, в том числе вызванных микроорганизмами, резистентными к цефалоспоринам и фторхинолонам. До настоящего времени в клинической практике применялись имипенем и меропенем, а с 2003 г. стал также доступен и эртапенем.

Имипенем, первый карбапенемовый антибиотик, применяется в клинике с 1985 г. Он разрушается в организме почечным ферментом дегидропептидазой-1, поэтому применяется в лекарственной форме с ингибитором дегидропептидазы — циластатином в соотношении 1:1. Меропенем устойчив к почечной дегидропептидазе, поэтому применяется без ингибитора.

Антимикробная активность

Карбапенемы обладают широким спектром антимикробной активности, в том числе против аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также анаэробов (**табл. 9**).

Таблица 9. Спектр антимикробной активности карбапенемов

Активность		
высокая (МПК < 4 мг/л)	**умеренная (МПК 4—16 мг/л)**	**низкая или отсутствует (МПК > 16 мг/л)**
Staphylococcus spp. MS	*E. faecalis*	*S. aureus MR*
Streptococcus spp.	*Acinetobacter spp.**	*S. epidermidis MR*
S. pneumoniae PS и PR	*P. aeruginosa**	*E. faecium*
L. monocytogenes	*Pseudomonas spp.**	*S. maltophilia*
N. gonorrhoeae		*B. cepacia***
H. influenzae		
Enterobacteriaceae		
B. fragilis		
Bacteroides spp.		
Clostridium spp.		
Fusobacterium spp.		
Peptostreptococcus spp.		

* Эртапенем неактивен;
** Меропенем проявляет умеренную активность

Меропенем *in vitro* немного активнее имипенема и эртапенема в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе штаммов, резистентных к цефалоспоринам III поколения, полусинтетическим пенициллинам и гентамицину. Наибольшее клиническое значение имеет более высокая активность меропенема в отношении *P. aeruginosa* — $МПК_{90}$ составляет 4 мг/л и ниже, а у имипенема — 8 мг/л и выше. В отношении *P. aeruginosa* меропенем *in vitro* проявляет наиболее высокую активность среди всех антибиотиков с антипсевдомонадной активностью. Эртапенем не обладает активностью против *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов (*Acinetobacter* spp., *B. cepacia*). В отношении *Acinetobacter* spp. имипенем и меропенем проявляют сходную активность, в отношении *B. cepacia* активен только меропенем.

Имипенем и эртапенем *in vitro* проявляют более высокую активность в отношении стафилококков, стрептококков и *E. faecalis* по сравнению с меропенемом. В отношении последнего микроорганизма значения $МПК_{90}$ имипенема и эртапенема составляют 1—2 мг/л, а меропенема — 8 мг/л. Имипенем, эртапенем и меропенем проявляют высокую активность в отношении штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину ($МПК_{90}$ равно соответственно 0,25; 0,5 и 1 мг/л). Оксациллинрезистентные штаммы стафилококков устойчивы к карбапенемам, как и к другим бета-лактамным антибиотикам. Карбапенемы, в отличие от цефалоспоринов, проявляют высокую активность в отношении *L. monocytogenes* — микроорганизма, имеющего значение в этиологии менингита у новорожденных.

Карбапенемы проявляют высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов. Чувствительность анаэробных бактерий к карбапенемам выше, чем к другим антибиотикам с антианаэробным действием — цефокситину, линкомицину, а к карбапенемам и метронидазолу примерно одинакова, за исключением *Peptostreptococcus* spp. (более активны карбапенемы). В отношении анаэробных микроорганизмов имипенем, меропенем и эртапенем проявляют сходную активность.

Приобретенная устойчивость к карбапенемам возникает редко. Результаты длительного мониторирования показали, что резистентность бактерий к имипенему и меропенему существенно не возрастала в течение нескольких лет применения этих ЛС. В исследованиях, проведенных в России, было показано, что грамотрицательные бактерии, выделенные в отделениях интенсивной терапии наиболее чувствительны к карбапенемам среди всех антибактериальных ЛС.

Из механизмов приобретенной резистентности у некоторых грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Klebsiella*) наибольшее значение в настоящее время имеет продукция плазмидных бета-лактамаз широкого и расширенного спектра. Они ограничивают активность не только пенициллинов, но и цефалоспоринов III поколения и частично цефалоспоринов IV поколения. Единственными бета-лактамными антибиотиками, стабильно сохраняющими активность в отношении этих возбудителей, являются карбапенемы.

В то же время в отделениях интенсивной терапии на фоне применения карбапенемов в результате элиминации чувствительных микроорганизмов возможна селекция видов, продуцирующих бета-лактамазы класса B (металлоэнзимы) и, как следствие, проявляющих природную устойчивость к этим антибиотикам. К таким микроорганизмам относятся *S. maltophilia* и некоторые виды *Flavobacterium*.

Монобактамы

Указатель описаний ЛС

Азтреонам 706

Эта группа представлена единственным антибиотиком — азтреонамом, проявляющим активность только в отношении грамотрицательных бактерий и имеющим в настоящее время ограниченное применение в клинике.

Описание азтреонама помещено в Разделе III.

Аминогликозиды

Указатель описаний ЛС

Амикацин	708
Гентамицин	742
Канамицин	775
Неомицин	831
Нетилмицин	832
Стрептомицин	883
Тобрамицин	

Аминогликозиды — одна из старейших групп антибиотиков природного или полусинтетического происхождения. Их молекулы содержат аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоновым фрагментом. В настоящее время группа аминогликозидов насчитывает примерно 10 ЛС.

Аминогликозиды активны в отношении большинства грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и не действуют на анаэробы. Некоторые из них действуют на микобактерии туберкулеза и атипичные микобактерии, синегнойную палочку, ряд простейших (мономицин). Они обладают ото- и нефротоксическими свойствами, способны вызывать нейромышечную блокаду, различные неврологические реакции. Однако побочные эффекты возникают в основном при неадекватном дозировании; частота их развития может зависеть от величины вводимой дозы, кратности введения, некорректированности схем лечения при почечной недостаточности и пр.

Антимикробная активность

Аминогликозиды обладают широким спектром антимикробного действия. Особенно чувствительны к этим антибиотикам грамотрицательные бактерии, в меньшей степени — грамположительные (**табл. 10**). Аминогликозиды I поколения (стрептомицин, канамицин) проявляют наибольшую активность против *M. tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий; аминогликозиды II (гентамицин, тобрамицин) и III (амикацин, нетилмицин) поколений более действенны в отношении P.aeruginosa. К аминогликозидам устойчивы анаэробы (*Clostridium spp., Bacteroides spp.*); к ним умеренно чувствительны или устойчивы *Streptococcus spp.*, большинство внутриклеточных микроорганизмов.

Механизм действия

Аминогликозиды относятся к ингибиторам синтеза белка на стадии связывания с 30S субъединицей бактериальной рибосомы. В процессе связывания нарушается порядок чередования аминокислот при считывании генетического кода на уровне "информационная РНК—белок". В дальнейшем "ошибочные" аминокислоты инкорпорируются в растущие пептидные цепи с образованием неполноценных белковых молекул, не выполняющих функций бактериальных протеинов (нарушение проницаемости клеточных мембран, неполная

Таблица 10. Антимикробная активность аминогликозидов in vitro

Микроорганизмы	Гентамицин	Нетилмицин	Тобрамицин	Амикацин	Канамицин	Стрептомицин
Грамотрицательные аэробные бактерии						
Acinetobacter spp.	+	+	+	++	+	+
Enterobacter spp.	++	++	++	++	+	++
E. coli	++	++	++	++	+	++
H. influenzae	+	++	+	++	++	++
K. pneumoniae	++	++	++	++	+	++
M. catarrhalis	++	++	++	++	+	+
M. morganii	+	++	++	++	++	+
N. gonorrhoeae	+	+	+	+	+	+
N. meningitidis	+	+	+	+	+	+
P. aeruginosa	++	+	++	++	-	+
P. mirabilis	++	++	++	++	++	++
P. rettgeri	++	++	++	++	++	++
P. stuartii	+	+	+	++	++	++
Salmonella spp.	++	++	++	++	++	++
Shigella spp.	++	++	++	++	++	++
Serratia marcescens	++	++	+	++	++	++
S.maltophilia	+	+	-	+	+	+
Грамположительные аэробные бактерии						
S. aureus	++	++	++	++	++	+
S. epidermidis	++	++	++	++	+	+
S. pyogenes	-	-	-	-	-	-
S. pneumoniae	-	-	-	-	-	-
E. faecalis	-	-	-	-	-	-
Nocardia spp.	-	-	-	++	-	-
Микобактерии						
M. tuberculosis	-		-	++	++	++
M. avium-intracellulare	+		+	++	-	+
Анаэробы, хламидии – устойчивы						

++ — высокочувствительные; + — чувствительные; ± — слабочувствительные; – — устойчивые

бактерицидность) и других функций клетки, поддерживающих ее жизнеспособность. Процесс связывания аминогликозидов с клеткой энергозависим и включает в себя связывание антибиотиков, а также формирование комплексов с мембранными структурами и респираторными хинонами, проникающими в клетку и обеспечивающими доставку мембраносвязанных аминогликозидов к рибосоме. Показано, что отсутствие в клетке респираторных хинонов коррелирует с устойчивостью к аминогликозидам (анаэробы — клостридии, бактероиды). Предполагают, что связывание с мембранными структурами и проникновение препарата в клетку осуществляются за счет энергии аэробного метаболизма.

Резистентность

Развитие приобретенной устойчивости микроорганизмов к аминогликозидам относится к середине 70-х гг. XX столетия и обусловлено широким применением этих препаратов. Распространению аминогли-

козидорезистентности способствует рост числа штаммов грамотрицательных микроорганизмов с плазмидной детерминацией устойчивости к бета-лактамам (бета-лактамазы расширенного спектра), которые одновременно кодируют и устойчивость к аминогликозидам.

Основным механизмом возникновения устойчивости к аминогликозидам является их **ферментативная инактивация** специфическими энзимами, модифицирующими эти антибиотики. Измененные таким образом аминогликозиды теряют способность связываться с рибосомами и нарушать синтез белка. Существует три класса энзимов, модифицирующих аминогликозиды: **ацетилтрансферазы (AAC), аденилилтрансферазы (ANT) и фосфотрансферазы (APH)**.

Клинические штаммы энтеробактерий несут плазмиды расширенного спектра, которые могут быть ответственны за устойчивость к гентамицину, амикацину и др. Плазмиды, кодирующие устойчивость к аминогликозидам, бывают конъюгативными или неконъюгативными, локализованными в транспозонах, транслоцирующихся не только из одной плазмиды в другую, но и в бактериальную хромосому, в бактериофаг и т. д. Эта мобильность передачи может обусловливать быстрое и одновременное распространение устойчивости к антибиотикам различных групп.

Аминогликозидомодифицирующих ферментов известно более 50. Каждый из них имеет уникальный субстратный профиль, что определяет возможность комбинаций устойчивости к различным аминогликозидам. Существует, по меньшей мере, 4 типа AAC, которые модифицируют аминогликозиды путем ацетилирования. Аденилирование вызывают не менее пяти групп ANT; фосфорилирующих энзимов (APH) насчитывается больше десяти. Действие большинства из них имеет видовую направленность.

Число аминогликозидмодифицирующих ферментов у грамположительных микроорганизмов существенно меньше. У *S. aureus* отмечена высокая мутационная устойчивость к аминогликозидам, возрастание которой вызвано хромосомными мутациями в процессе терапии этими антибиотиками. Высокая плазмидная или хромосомная резистентность к гентамицину описана у *Streptococcus spp.* Проблема устойчивости к гентамицину и другим аминогликозидам наиболее актуальна для энтерококков в связи с их исходной гентамицинрезистентностью (МПК 5—125 мг/л).

Изменение мишени аминогликозидов (30S субъединица рибосом) интерферирует с возможностью их связывания с рибосомами и нарушения синтеза белка. Устойчивость к стрептомицину наиболее высока, поскольку он связывается с единственным сайтом на 30S субъединице рибосом. Все другие аминогликозиды вступают во множественные связи с сайтами рибосом и высокая резистентность к препаратам наблюдается редко. Клиническое значение устойчивости данного типа незначительно.

Нарушение проницаемости клеток. Проникновение аминогликозидов в клетки проходит в 3 стадии, включающие их ассоциации с наружной поверхностью цитоплазматической мембраны на электростатической основе. Нарушение транспортировки аминогликозидов в клетку на каждой из стадий приводит к нарушению их связывания с рибосомами и подавлению синтеза белка.

У некоторых штаммов *P. aeruginosa* и других грамотрицательных микроорганизмов устойчивость к аминогликозидам может быть связана с мутациями в системе цитохром респираторных хинонов или уменьшением синтеза компонентов электронно-транспортной цепи.

Устойчивость к аминогликозидам формируется медленнее, чем к другим антибиотикам широкого спектра действия (например, к цефалоспоринам). Некоторые клинические штаммы микроорганизмов формируют неполную перекрестную устойчивость (стрептомицинустойчивые микобактерии туберкулеза сохраняют чувствительность к канамицину, а гентамицинустойчивые синегнойные палочки — к амикацину).

Фармакокинетика

Аминогликозиды практически не всасываются в ЖКТ. По особым показаниям (кишечные инфекции, селективная деконтаминация кишечника) внутрь назначают неомицин и канамицин. Время достижения пиковых концентраций в крови (T_{max}) составляет 30 мин после окончания в/в инфузии и 1—1,5 ч после в/м введения. Фармакокинетика аминогликозидов среднепролонгированная, $T_{1/2}$ в крови после однократного введения составляет у взрослых 2—2,5 ч, у детей это время увеличивается (в связи с возрастной незрелостью механизмов экскреции) и может достигать у новорожденных первых дней жизни 15—18 ч, снижаясь на 21-й день после рождения до 6 ч. При традиционном введении (каждые 8 ч) терапевтические концентрации аминогликозидов поддерживаются в крови в течение 8—10 ч (**табл. 11**).

Связывание белками сыворотки низкое (10—25%), увеличивается при снижении концентрации двухвалентных катионов (кальция и магния), а при их отсутствии может достигать 70%.

При рекомендуемом в последние годы однократном введении взрослым аминогликозидов II и III поколений в/м или в/в в полной суточной дозе (гентамицин, тобрамицин — 4—5 мг/кг, амикацин — 15 мг/кг) происходит кратковременное повышение уровня препаратов в сыворотке крови и возрастает площадь под фармакокинетической кривой. Это обусловливает более продолжительное действие на возбудитель высоких концентраций препарата, большее отношение C_{max}/МПК и увеличение времени постантибиотического эффекта (ПАЭ), составляющее 5—7 ч и более при однократном введении (при введении 3 раза в сутки продолжительность ПАЭ составляет 1—2 ч). При однократном введении аминогликозиды меньше кумулируют в корковом слое почек, т.е. их токсичность снижается без уменьшения эффективности.

Основные фармакокинетические параметры аминогликозидов представлены в **таблице 12**.

Таблица 11. Максимальные (C_{max}) и минимальные (C_{min}) концентрации аминогликозидов в крови при повторном применении

ЛС, доза, мг	C_{max}*, мг/л	C_{min}, мг/л	Токсический уровень (мг/л)**
Гентамицин, 80	6—8	≤ 0,8—1,2	> 10
Тобрамицин, 80	6—8	≤ 0,8—1,2	> 10
Амикацин, 500	20—30	> 4—16	> 35
Нетилмицин, 80	6—8	≤ 0,8—1,2	> 10

* Через 0,5 ч после 30 мин инфузионного введения
** Пограничное значение C_{max} в крови при стандартных схемах введения, превышение которого может сопровождаться токсическими реакциями

Таблица 12. Фармакокинетические параметры аминогликозидов

ЛС	Способ применения, доза, мг	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	Биодоступность (F), %	СВ, %	ВМ, %
Амикацин	в/в 500 в/м 500	20—30	0,5 1—1,5	2	—	4—5	95
Гентамицин	в/в 80	10	0,5	2	—	≤ 10	60—100
Канамицин	в/м 1000	15—20	1—1,5	3	Плохо всасывается при приеме внутрь	≤ 10	30
Нетилмицин	в/в 80 в/м 80	10—15	0,5 1—1,5	2	—	≤ 10	> 80
Стрептомицин	в/м 500	40—45	1—1,5	2	—	≤ 35	> 90
Тобрамицин		10—12	0,5 — в/м 0,5 — в,в 1—1,5 в/м	2	—	≤ 10	> 90

Проникновение аминогликозидов в ткани

- В ткани печени, почек, скелетной мускулатуре создаются высокие концентрации антибиотиков; препараты накапливаются и длительно обнаруживаются после прекращения введения в корковом слое почек.
- В плевральном, перикардиальном экссудате концентрация превышает 50% от содержания в сыворотке крови; концентрация в перитонеальном экссудате при перитоните, в асцитической жидкости при циррозе печени может составлять 90%, в бронхиальном секрете — 25—50%. Проникает через плаценту.
- При отсутствии воспаления аминогликозиды плохо проникают через ГЭБ. При воспалении менингеальных оболочек проницаемость ГЭБ увеличивается, и концентрация в СМЖ может составлять 20—50% от содержания в сыворотке крови.
- В полиморфноядерных лейкоцитах антибиотики обнаруживаются в концентрациях, составляющих ≤ 70% от внеклеточных концентраций.

Выведение аминогликозидов

Аминогликозиды в организме не метаболизируются и не инактивируются, они выводятся почками путем клубочковой фильтрации. Скорость выведения зависит от возраста, функции почек, сопутствующей патологии. У лиц пожилого возраста, а также новорожденных, особенно у недоношенных, выведение замедляется. Почечный клиренс аминогликозидов составляет ≤ 60 мл/мин. В течение первых 1—2 дней с мочой выделяется около 40% введенной дозы. В последующие дни, по мере установления равновесия концентраций в сыворотке и тканях, экскреция с мочой возрастает и в конце лечения дневная доза экскретируется полностью. Концентрация аминогликозидов (кроме стрептомицина) в корковом слое почек превышает сывороточную в 100 и более раз. Их накопление в мозговом слое почек и в сосочках определяются в тканях почек в течение 25 дней после окончания лечения. Высокие уровни аминогликозидов в тканях почек благоприятны с точки зрения лечения пиелонефрита, но, с другой стороны, они являются причиной нефротоксичности.

Место в антимикробной терапии

Показания

Клиническое значение аминогликозидов определяется высокой активностью в отношении большинства аэробных грамотрицательных возбудителей. Их назначают эмпирически в виде монотерапии, но чаще в комбинации с бета-лактамами, антианаэробными препаратами в зависимости от локализации процесса и предполагаемых возбудителей при:

- госпитальных инфекциях разной локализации;
- сепсисе;
- интраабдоминальной инфекции;
- послеоперационных гнойных осложнениях;
- подозрении на сепсис у больных с нейтропенией;
- эндокардите;
- тяжелых формах пиелонефрита;
- инфицированных ожогах;
- септическом артрите, вызванном грамотрицательными микроорганизмами;
- после операций на костях и суставах в комбинациях с бета-лактамными антибиотиками, антианаэробными препаратами по показаниям;
- туберкулезе: стрептомицин, канамицин (при устойчивости к стрептомицину);
- опасных инфекционных заболеваниях (чуме, туляремии);
- инфекциях мочевыводящих путей, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (*P. aeruginosa, Klebsiella spp., Citrobacter spp, Enterobacter spp.*) при неэффективности других, менее токсичных антибиотиков.

Сочетания аминогликозидов с бета-лактамами могут предупреждать развитие устойчивости микробов в процессе лечения благодаря бактерицидному синергизму. В стационаре при подозрении на гентамицинрезистентность грамотрицательных бактерий вместо гентамицина и тобрамицина в составе первоначальной эмпирической терапии

назначают амикацин; при подозрении на метициллинрезистентность коагулазонегативных *S. epidermidis, S. aureus* — ванкомицин.

При тяжелом сепсисе с бактериологически подтвержденным диагнозом (грамотрицательные бактерии) без нейтропении аминогликозиды применяют в сочетании с бета-лактамами (цефотаксимом, цефтриаксоном).

При инфекциях средней тяжести достаточно монотерапии аминогликозидами. Аминогликозиды не назначаются при факторах риска, способствующих проявлению токсичности этих антибиотиков.

При терапии смешанной инфекции малого таза, в зависимости от чувствительности возбудителей, аминогликозиды сочетают с антианаэробными препаратами (клиндамицином, метронидазолом)

При подтвержденной синегнойной инфекции различной локализации аминогликозиды показаны в сочетании с антисинегнойными пенициллинами (пиперациллином, пиперациллин/тазобактамом) либо цефалоспоринами III (цефтазидимом) или IV (цефепимом) поколения.

Профилактика инфекций

Аминогликозиды используют для:

- профилактики инфекций у больных с нейтропенией;
- профилактики и лечения микобактериоза, вызываемого *M. avium intracellulare complex* у больных с ВИЧ-инфекцией (липосомальная форма гентамицина).

Противопоказания и предостережения

- Гиперчувствительность.
- Поражения VIII пары черепных нервов, вестибулярные нарушения, расстройства слуха.
- Нарушение выделительной функции почек.
- Развитие тяжелых нейтропенических реакций — опасность передозировки.
- Ступор, угнетение дыхания и др. — возможность развития комы.
- Ботулизм, миастения, паркинсонизм — повышение риска развития нейромышечной блокады.
- Беременность — проявление ото- и нефротоксичности у плода.
- Гериатрия — нефротоксичность и нейротоксичность при передозировке, а также вследствие возрастных слуховых и вестибулярных расстройств. Для предотвращения побочных реакций у пожилых следует применять аминогликозиды при постоянном контроле функций почек и регулярном аудиометрическом контроле.

Взаимодействия

- Аминогликозиды нельзя вводить в одном шприце или инфузионной системе с другими лекарственными препаратами из-за возможной физико-химической несовместимости.
- Одновременное или последовательное назначение аминогликозидов и других ЛС (всех аминогликозидов, ванкомицина и других гликопептидов, полимиксинов, амфотерицина В, фуросемида, этакриновой кислоты и др.), обладающих ото- или нефротоксическими свойствами, может усиливать эти эффекты.
- Одновременное назначение аминогликозидов со средствами для ингаляционного наркоза, сульфатом магния и др. может увеличивать частоту и выраженность симптомов нейро-мышечной блокады, в редких случаях наблюдаемых при лечении аминогликозидами.
- Совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и аминогликозидов может замедлять выведение последних из организма с возникновением специфических побочных эффектов.

Побочные эффекты

Основные группы побочных эффектов:

- токсичность;
- нефротоксичность;
- нейромышечная блокада.

Аллергические реакции и местно-раздражающее действие (при технически правильном введении препаратов) наблюдаются редко.

Нефротоксичность — аминогликозиды избирательно концентрируются в клетках коркового слоя почек и могут вызывать структурные и функциональные изменения в проксимальных канальцах. При умеренных дозах препаратов наблюдается набухание эпителия канальцев, при высоких — острый канальцевый некроз. Электронно-микроскопическое исследование в эксперименте показало, что эти изменения возникают уже после 2 дней лечения аминогликозидами. Энзимурия (аланинаминопептидазы) является ранним признаком нефротоксичности. Повышение уровня креатинина сыворотки служит предвестником поражения нефрона и нарушения его функции. Наблюдаются также гипокалиемия, глюкозурия, гипокальциемия, алкалоз, индуцируемые аминогликозидами. К факторам риска относятся длительное лечение высокими дозами, сочетание с другими нефротоксичными препаратами, пожилой возраст и др.

Для предупреждения нефротоксичности необходим постоянный контроль функции почек: анализы мочи (энзимурия, протеинурия), крови с определением концентрации креатинина, фармакокинетический мониторинг концентраций аминогликозидов в крови. Выраженность симптомов нефротоксичности дозозависима, обычно они обратимы.

Ототоксичность — тяжелое проявление побочного действия аминогликозидов. При нормальной выделительной функции и соблюдении рекомендуемых доз, стандартной продолжительности лечения, лабораторном и инструментальном контроле развивается редко. Слуховые и вестибулярные расстройства, выражающиеся в нарушении координации движений, головокружении, атаксии, нарастающей глухоте, обусловлены проникновением аминогликозидов в перилимфу с поражением сенсорных клеток внутреннего уха и их деструктивными изменениями. Профилактику этих осложнений обеспечивают лабораторный и аудиометрический контроль, проводимый не реже 2 раз в неделю, мониторинг концентраций препаратов в крови. Аминогликозиды не следует назначать беременным, новорожденным (в связи с проникновением через плаценту и возрастной незрелостью механизмов выведения), если это не вызвано жизненными показаниями. Во время терапии аминогликозидами нельзя назначать другие ото- и нефротоксичные препараты.

Нейромышечная блокада возникает преимущественно у взрослых при введении обычных доз аминогликозидов. Проявляется дыхательной недостаточностью, вплоть до полной остановки дыхания, почечной недостаточностью, снижением уровня кальция в крови, резкой слабостью даже при коротких курсах терапии аминогликозидами. Этот эффект описан при передозировке ранних аминогликозидов (стрептомицин, канамицин), вводимых внутрибрюшинно. При лечении гентамицином синдром может развиваться на фоне недиагностированной миастении, маскируя это заболевание. Факторами риска являются одновременное применение миорелаксантов, паркинсонизм и пр.

При возникновении симптомов нейромышечной блокады показано в/в введение раствора кальция хлорида, антихолинэстеразных препаратов; при необходимости проводят реанимационные мероприятия.

Другие проявления реакций ЦНС — энцефалопатия, парестезии, общая слабость, головная боль и др.

Аллергические реакции — кожные сыпи, при парентеральном введении и местном применении (мази, аэрозоли, капли и др.) возникают редко.

Литература

1. *Davis B.D. J Antimicrob Chemother. 1988; 22: 1—12.*
2. *Nichols W.W. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 673—681; Taber H.W., Mueller J.P., Mieller P.F., et al. Microb Rev 1987; 51: 431—452.*
3. *Anti-infective agents and their use in therapy. Seventh Edition, Edd J'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. Churchill. Livingstone USA 1997. Antibiotic and Chemotherapy. 1997, 987, 165—201.*
4. *Mc. Cormack J.P., Jevesson P.J. A critical re-evaluation the therapeutic range of aminoglycosides. Clin Infect Dis 1992; 145: 320—328.*

Макролиды

Указатель описаний ЛС

Кетолиды
Телитромицин*

Полусинтетические
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Диритромицин*
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Миокамицин*
Рокитамицин*
Рокситромицин 869
Рулид 871
Флуритромицин*

Природные
Джозамицин 747
Лейкомицин*
Мидекамицин 819
Макропен 809
Олеандомицин 843
Спирамицин 880
Ровамицин 868
Эритромицин 964

Пролекарства
Ацетилцистеинат (соль эфиров эритромицина)*
Ацистрат (соль эфиров эритромицина)*
Пропионил (эфир эритромицина)*
Пропионилмеркап-тосукцинат (соль эфиров эритромицина)*
Стеарат (соль эритромицина)*
Тролеандомицин (эфир олеандомицина)*
Эстолат (соль эфиров эритромицина)*
Этилсукцинат (эфир эритромицина)*

Антимикробные препараты группы макролидов широко используются в клинической практике более 50 лет и за это время зарекомендовали себя как высокоэффективные и одни из наиболее безопасных антибиотиков с минимальным числом противопоказаний к назначению. Основу химической структуры макролидов составляет макроциклическое лактонное кольцо с 1, 2 или 3 боковыми углеводородными цепями. По происхождению макролиды подразделяются на природные, полусинтетические, кетолиды и пролекарства. В зависимости от числа атомов углерода, составляющих кольцо, выделяют 14-членные (эритромицин, олеандомицин, телитромицин, рокситромицин, кларитромицин, пролекарства), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (все остальные) макролиды.

Первым из применяемых в клинической практике макролидов стал эритромицин А, полученный в 1952 г. из почвенного грибка *Streptomyces erythreus*. Дальнейшая разработка макролидов шла путем изменения размеров лактонного кольца и боковых цепей для получения новых ЛС с более высокой кислотоустойчивостью, биодоступностью и минимальным мотилиноподобным действием. Данный процесс сопровождался и расширением спектра активности in vitro создаваемых антибиотиков.

Наблюдаемый в течение последнего десятилетия рост устойчивости ряда возбудителей (*S. pneumoniae, S. pyogenes*) к макролидам послужил импульсом для поиска новых химических соединений, в результате чего на основе 14-членного макролактонного кольца были синтезированы кетолиды (телитромицин).

Антимикробная активность

Макролиды имеют примерно одинаковый спектр активности in vitro, включающий грамположительные, ряд грамотрицательных, а также внутриклеточные возбудители (**табл. 13**).

Однако существуют и различия, клиническое значение которых не всегда очевидно. Так, против метициллинчувствительных штаммов *S. aureus* наиболее активны кларитромицин и миокамицин, а в отношении эритромицинустойчивых штаммов *S. aureus* (МПК > 2 мг/мл) — джозамицин. Ни один из макролидов не проявляет активности в отношении метициллинрезистентных штаммов *S. aureus*. Все макролиды обладают сопоставимой антипневмококковой активностью. Однако в отношении резистентных *S. pneumoniae* (MLS_B-фенотип) с успехом применяются только кетолиды. Кларитромицин активнее, чем другие макролиды, в отношении *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. pylori* и атипичных микроорганизмов, азитромицин — в отношении *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae*.

Таблица 13. Чувствительность микроорганизмов к макролидам

Чувствительные			Устойчивые	Высокоустойчивые
высокочувствительные	чувствительные	слабочувствительные		
Грамположительные				
	C. diphtheriae	*E. fecalis*		MRSA[1]
	S. agalactiae			*E. faecium*
	S. aureus MS			
	S. pneumoniae[2]	*S. pneumoniae*[3]		
	S. pyogenes			
	S. viridans			
Грамотрицательные				
C. pneumoniae	*B. burgdorferi*	*B.antracis*	*M. hominis*[4]	*Aeromonas spp.*
C. trachomatis	*C. jejuni*	*Bacteroides spp.*		*E. coli*[5]
Legionella spp.	*G. vaginalis*	*C.perfringes*		*P. aeruginosa*
M. catarrhalis	*H. ducrei*	*H.influenzae*		*Salmonella spp.*[5]
M. pneumoniae	*H. pilory*	*Peptostreptococcus*		*Shigella spp.*[5]
B. pertusis				
	N. gonorrhoeae			
	T. gondii			
	T. pallidum			
	U. urealyticum			
Микобактерии[6]				
	M. avium			*M. tuberculosis*
	M. chelonae			
	M. intracellulare			
	M. leprae			

[1] Возможна активность кетолидов, что, однако, не имеет клинического значения в связи с необходимостью применения при MRSA-инфекции гликопептидов и линкозамидов;
[2] Пенициллиночувствительный;
[3] Пенициллинорезистентный; чувствительность к макролидам вариабельна, наилучшая активность телитромицина;
[4] Чувствительность к джозамицину in vitro;
[5] В отношении E. coli активен азитромицин, однако это не имеет существенного клинического значения в связи с необходимостью применения других классов ЛС;
[6] Кларитромицин, азитромицин, рокситромицин, эритромицин

Новый класс антимикробных ЛС — кетолиды (телитромицин) — характеризуются высокой активностью против *S. pneumoniae* и других грамположительных аэробных кокков, устойчивых к эритромицину; их активность в отношении грамотрицательных бактерий сравнима с другими макролидами.

Небактериальная активность

Макролиды характеризуются не только антимикробным действием, но и небактериальной активностью, дающей, прежде всего, противовоспалительный эффект. Данные особенности, наряду с активностью против *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, послужили основанием для изучения эффективности макролидов при бронхиальной астме и атеросклерозе.

Механизм действия

Структурно различающиеся макролиды, линкозамиды и стрептограмины объединяются в группу MLS-антибиотиков, имею-

щих одинаковый механизм действия. Суть его состоит в обратимом связывании с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S субъединицы рибосом. В результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы.

Обычно макролиды описываются как бактериостатические препараты, хотя в определенных условиях, зависящих от вида микроорганизма, концентрации антибиотика и размера микробной нагрузки, можно наблюдать и бактерицидное действие (например, в отношении *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, возбудителей коклюша, дифтерии).

Антимикробный эффект в отношении *H. influenzae* и *S. pneumoniae* азитромицина, телитромицина и в некоторой степени кларитромицина зависит от создаваемой в очаге инфекции концентрации, а для остальных макролидов — от поддержания концентрации выше МПК на протяжении как минимум 40—50% временного интервала между приемом доз.

Резистентность

Широкое применение макролидов обусловливает рост устойчивости среди штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* — основных возбудителей внебольничных пневмоний (ВП) и острого тонзилофарингита.

Известно, что **устойчивость** микроорганизмов к макролидам в основном (> 90%) определяется двумя механизмами: **модификацией мишени их действия** (это происходит вследствие выработки микроорганизмами фермента метилазы эритромицинрезистентности) и **активным выведением препарата** (эффлюксом) из микробной клетки.

Под действием метилазы 14-, 15- и 16-членные макролиды, линкозамиды и стрептограмин В теряют способность связывания с рибосомами (MLS_B-фенотип), а микроорганизм приобретает высокий уровень устойчивости (> 32—64 мг/л). Кетолиды преодолевают MLS_B-устойчивость. Данный механизм резистентности характерен для *S. aureus*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Enterococcus spp.* и *Bacteroides spp.*

Другой распространенный механизм устойчивости к макролидам обусловлен активным выведением препарата (эффлюксом) из микробной клетки (М-фенотип). В результате формируется устойчивость к 14- и 15-членным макролидам, но менее выраженная (МПК=1-32 мг/л), чем в случаях MLS_B-фенотипа резистентности. Штаммы, обладающие М-фенотипом резистентности, сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам, кетолидам, линкозамидам, стрептограминам группы В. Эффлюкс характерен для *S. pneumoniae, S. pyogenes, S. epidermidis, S. aureus, Enterococcus spp.*

Согласно результатам международного многоцентрового исследования PROTEKT (2002 г.), распространенность *S. pneumoniae*, резистентных к эритромицину, составила 31,5%. Резистентность пневмококков к макролидам в Европе в 2000—2001 гг. варьировала в широких пределах — от 12,2% (Великобритания) до 36,6% и 58,1% (Испания и Франция соответственно).

Чтобы выяснить, как распространена резистентность клинических штаммов *S. pneumoniae* в России, в 2000—2001 гг. в различных регионах было проведено исследование ПеГАС-I. При этом штаммы были получены из мокроты (62%), ликвора (9%), содержимого синусов (8,7%), отделяемого среднего уха (6,7%), жидкости БАЛа (5,5%), крови (3,3%) и др. Согласно полученным результатам, резистентность к макролидам в среднем составила 6% (эритромицин) и 5,5% (азитромицин, кларитромицин). Более настораживающие данные были получены в 1998—1999 гг. и 2000—2001 гг. в ходе проспективного исследования резистентности пневмококков, выделенных при респираторных инфекциях у госпитализированных пациентов в нескольких стационарах Москвы, в частности, к эритромицину — 12,1 и 8,4%, к азитромицину — 14,3 и 7,9% соответственно. При этом преобладают механизмы устойчивости пневмококков к макролидам, обуслов-

ленные активным выведением антибиотиков из бактериальных клеток (около 75%). Резистентность, вызванная изменением мишени действия макролидов, т.е. метилированием рибосом, встречалась в 25%.

Однако, несмотря на многочисленные свидетельства едва ли не повсеместного роста резистентности пневмококка к макролидам, доказательств клинического значения этого микробиологического феномена немного.

Это объясняется следующими причинами:

- в большинстве случаев макролиды применяются в лечении больных в амбулаторных условиях, что существенно ограничивает возможности мониторинга резистентности;
- инфекционные заболевания, по поводу которых назначаются макролиды, нередко протекают в легкой/среднетяжелой форме и характеризуются тенденцией к спонтанному излечению;
- у ряда больных макролиды используются в рамках комбинированной терапии (например, вместе с бета-лактамами);
- при проведении контролируемых исследований по оценке эффективности макролидов пациенты с факторами риска резистентности, как правило, исключаются и т.д.

Резистентность *S. pyogenes* к макролидам неоднородна в пределах страны: от 0% в южном регионе до 25% в Сибири. При этом в 89,4% случаев она была обусловлена метилированием рибосом, а в остальных случаях — активным выведением антибиотика из клетки.

Уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину среди взрослых колеблется от 0 до 10%, достигая 28% у детей младше 5 лет, что отражает более частое применение макролидов в младшей возрастной группе. Обнадеживающим является тот факт, что совместное применение макролидов с ингибиторами протонной помпы в трети случаев восстанавливает чувствительность изначально устойчивых штаммов *H. pylori*.

Фармакокинетика

Для макролидов характерно быстрое всасывание в ЖКТ. Исключение составляет эритромицин основание: нестабильность в кислом желудочном содержимом и выраженный мотилиноподобный эффект препарата объясняют его низкую биодоступность. Пища оказывает разное влияние на всасывание макролидов из ЖКТ: биодоступность телитромицина, кларитромицина, джозамицина и мидекамицина ацетата (миокамицина) никак от нее не зависит, мидекамицина — снижается незначительно, а эритромицина основания и спирамицина — существенно.

Фармакокинетика макролидов характеризуется выраженной зависимостью от уровня pH-среды, при снижении которого увеличивается ионизация и препараты превращаются в неактивные формы; оптимальным уровнем pH для эритромицина, кларитромицина и особенно азитромицина является >7,5 **(табл. 14)**.

Проникновение в ткани

Макролиды хорошо проникают в различные ткани. Максимальное накопление наблюдаются в легочной ткани, жидкости, выстилающей слизистую бронхов, бронхиальном секрете, слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой ЖКТ, предстательной железе, конъюнктиве и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте.

В отличие от многих других антибиотиков, макролиды хорошо проникают внутрь клеток организма человека, создавая высокие внутриклеточные концентрации, что имеет важное значения для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Legionella spp., Campylobacter spp.*). За исключением рокситромицина, их концентрация в моноцитах, макрофагах, фибробластах и полиморфонуклеарах в десятки (а для азитромицина — в сотни) раз превышает сывороточную.

Важной особенностью макролидов является их способность накапливаться в фагоцитах с последующим выделением в очаге инфекции под воздействием бактериальных стимулов, и обратный активный захват "неутилизированного" микроорганизмами препарата.

Таблица 14. Фармакокинетика макролидов

ЛС, форма, доза	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	$T_{1/2}$	F, %	СВ, %	V_d, л/кг	ВМ, %	ВЖ, %	AUC, мгхч/л
Азитромицин									
Форма и доза					7—50			50	3,39—6,7
Капсулы 500/250 мг	0,38—0,41/ 0,24—0,26	2,7—3,2	48—96*	37		31	4,5		
Раствор 500 мг	1,1—3,6	1—2		100		33	11—14		
У пожилых		3,8—4,4							
Джозамицин									
Таблетки 2×500 мг	0,05—0,71 (3,8)	0,33—2	1,2		15		<20		0,03—0,95 (7,9)
Растворимые табл.	1,64±0,67 (3,8)	0,39±0,08			15				1,51± 0,69 (7,9)
Кларитромицин									
Форма и доза				55	65—75	243—266 (3—5)			
Таблетки 500 мг	2—3	2	5—7				30		19
Таблетки 250 мг	0,6—1	2	3—4				20	4	4—6
Сусп. у детей по 7,5 мг/кг 2 р/сут	3—7						40		
Сусп. у детей по 15 мг/кг 2 р/сут	6—15								
Миокамицин									
Таблетки 600 мг	1,3—3	1—2	0,6—1,5				<5	95	
Рокситромицин									
Таблетки по 0,15 г 2 р/сут	5,34—10	1,5—2	8—14		92—96	31,2	7—10	70—80	53—132
У детей суспензия по 2,5 мг/кг 2 р/сут	8,7—10,1		20						
Спирамицин									
Форма и доза				33—39	10—25	383—660	4—14	80	8,5
Таблетки 1,0/2,0 г	1/1,6—3,1	3—4	5,5—8	10—69					
Инфузия 500 мг у пожилых	2,3—3		4,5—6,2 9,8—13,5						
Телитромицин									
800 мг, многодозовый режим	1,8—3,6	0,75—2	9,8—14,3	57	66—89		11,8	20,2	
Эритромицин									
Форма и доза			1,2—3	45—60	74—90	0,6—0,9	2,5—4,5 15	0,2—1,5**	5,8—18
Стеарат 250 мг	0,2—0,8	2—3	1,6—3						
Стеарат 500 мг	2,4	2—4	1,9—3						

* При однократном приеме — 11—14

** Всего лишь 1,5% дозы эритромицина основания и 0,2% дозы эстолата определяются в желчи в первые 8 часов после приема, причем часть ЛС, выделившись в кишечник, подвергается повторной реабсорбции. Высокие уровни эритромицина в крови, отмечаемые при приеме эстолата, связаны как с его улучшенным всасыванием в желудочно-кишечном тракте, так и с замедленной билиарной экскрецией. После приема эритромицина внутрь большие количества антибиотика обнаруживаются в стуле. Они складываются из неабсорбировавшейся порции ЛС и той его части, которая была экскретирована с желчью

Продолжительность периода полуэлиминации отличается у различных макролидов: наибольшее TS в крови у азитромицина (до 96 ч), а наименьшее у эритромицина и джозамицина (1,5 ч).

Элиминация

Элиминация макролидов осуществляется печенью, почками и кишечной стенкой.

Метаболизм макролидов происходит в печени ферментами системы цитохрома P450. По степени сродства с ферментами все макролиды могут быть разделены на три группы: наибольшим сродством обладают олеандомицин и эритромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин и рокситромицин — слабым, а у азитромицина, диритромицина и спирамицина взаимодействия с ферментами печени не происходит.

Некоторые метаболиты макролидов (кларитромицина, миокамицина, спирамицина) обладают самостоятельной антимикробной активностью. Причем один из метаболитов кларитромицина — 14-гидроксикларитромицин — характеризуется большей антигемофильной активностью и $T_{1/2}$, чем сам кларитромицин.

Макролиды выводятся из организма главным образом с желчью, подвергаясь кишечно-печеночной рециркуляции.

Ввиду минимальной почечной экскреции (5—10%) у больных с почечной недостаточностью величина $T_{1/2}$ большинства макролидов не изменяется и соответствующей коррекции режимов дозирования не требуется. Исключение составляют кларитромицин и рокситромицин, экскреция которых при клиренсе креатинина <30 мл/мин замедляется и требует двукратного уменьшения доз или увеличения интервала между приемами ЛС.

При циррозе печени может значительно возрастать $T_{1/2}$ эритромицина, спирамицина и джозамицина, что увеличивает вероятность развития нежелательных явлений, но не требует изменения режима введения. И только при применении рокситромицина в данной клинической ситуации обсуждается необходимость снижения дозы.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Внебольничная пневмония.
- Обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких.
- Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (язва, гастрит).
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Инфекции органов малого таза.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные стафилококками или стрептококками.
- Токсоплазмоз беременных и новорожденных.
- Атипичные микобактериозы у ВИЧ-инфицированных.
- Офтальмологические инфекции, трахома.
- Острый стрептококковый тонзилофарингит.
- Острый средний отит (не связанный с *H. influenzae*-инфекцией).
- Острый синусит.
- Коклюш.
- Дифтерия.
- Периодонтальные инфекции.
- Лепра.
- Муковисцидоз.

Показания к применению макролидов определяются спектром их активности, фармакокинетическими особенностями, переносимостью и в определенных случаях противовоспалительным действием. Внутриклеточное накопление позволяет использовать их при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями. Высокие концентрации в очаге воспаления делают их средством выбора при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, *H. pylori*-ассоциированной патологии (хронический гастрит — пангастрит или антральный, язвенная болезнь).

В настоящее время непредсказуемая биодоступность и плохая переносимость оральной формы эритромицина ограничивают его применение случаями лечения урогенитальных инфекций, вызванных *C. trachomatis*, конъюнктивита у новорож-

денных, дифтерии, коклюша, листериоза и эритразмы, назначают его беременным и кормящим женщинам. В случае непереносимости пенициллинов возможно применение эритромицина при лечении гонореи и сифилиса. Внутривенное введение эритромицина оправдано при лечении легионеллеза, а в комбинации с другими препаратами (бета-лактамами) — в рамках эмпирической терапии тяжелой внебольничной пневмонии. Однако и в этих случаях очевидны преимущества новых макролидов (кларитромицина, азитромицина). Последние, наряду с аминопенициллинами и доксициклином, рассматриваются в качестве ЛС выбора в лечении нетяжелой внебольничной пневмонии.

Макролиды являются препаратами резерва при лечении неосложненных кокковых инфекций кожи и мягких тканей, острых синуситов, острого среднего отита (бактериологическая неэффективность при отитах, вызванных *H. influenzae,* достигает 53—71%) и стрептококкового тонзиллофарингита. В последнем случае они имеют эффективность, схожую с амоксициллином. Однако рост устойчивости возбудителей, в том числе *S. aureus* и *S. pyogenes*, вызванный увеличением потребления макролидов, требует ограничения их применения исключительно случаями непереносимости пенициллинов.

Кларитромицин является средством выбора при терапии *H. pylori*-ассоциированной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. Роль других макролидов, демонстрирующих в высоких дозах сравнимую бактериологическую эффективность, требует уточнения.

В последнее время кларитромицин используется и как ключевое средство в системе комбинированной терапии Mycobacterium avium complex (МАС)-диссеминированных инфекций у ВИЧ-инфицированных.

Макролиды, наряду с фторхинолонами, нашли широкое применение при лечении заболеваний органов малого таза и урогенитального тракта, вызванных *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. hominis* и *U. urealyticum*.

Особенности фармакокинетики и профиль безопасности спирамицина определяют и особые показания к его применению. Препарат может использоваться при периодонтальных инфекциях и гингивитах, является средством выбора при лечении токсоплазмоза (*T. gondii*) беременных и новорожденных. Изучается возможность применения макролидов при бронхиальной астме и атеросклерозе.

Профилактика инфекций

Эритромицин с профилактической целью применяется в следующих клинических ситуациях: селективная деконтаминация кишечника перед колоректальными операциями (кишечнорастворимые формы); санация носителей *C. diphtheriae.* Рокситромицин применяется с целью профилактики бактериального эндокардита в группах риска при непереносимости пенициллинов. Азитромицин применяется для предотвращения вспышек внебольничной пневмонии в организованных коллективах (военнослужащие), малярии *P. falciparum, P. vivax* в эндемических очагах, а также с целью санации носителей *N. meningitidis.* Эффективность кларитромицина, рокситромицина, азитромицина доказана в рамках длительной профилактики МАС-инфекций у больных СПИДом с выраженным снижением уровня $CD4^+$-лимфоцитов, а также для профилактики церебрального токсоплазмоза. Спирамицин применяют для профилактики инфицирования плода *T. gondii,* а также назначают лицам, контактирующим с больным менингококковым менингитом.

Противопоказания

- **Абсолютные** (риск/эффект): гиперчувствительность немедленного типа; беременность (кларитромицин).
- **Относительные** (риск/эффект): беременность (мидекамицин, рокситромицин, азитромицин); грудное вскармливание (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин); тяжелая печеночная недостаточность (азитромицин).

Особенности применения

Беременность и кормление грудью

ЛС, которые могут безопасно применяться у беременных, являются эритромицин, спирамицин, азитромицин и джозамицин. В период беременности не рекомендовано применение кларитромицина, а также эритромицина эстолата. Ограничения применения макролидов при грудном вскармливании обусловлены исключительно их проникновением в молоко и неизученностью влияния ряда ЛС на новорожденных.

Возраст до 18 лет

Макролиды с успехом могут применяться у детей до 16-летнего возраста. Исключения: до сих пор не исследованы безопасность и эффективность для детей до 6 мес кларитромицина и суспензии азитромицина, для лиц до 16 лет — таблеток, капсул, взрослой суспензии и раствора азитромицина.

Гериатрия

Наблюдаемое с возрастом умеренное снижение выделительной функции почек и функций печени не требует коррекции режима дозирования макролидов, несмотря на увеличение $T_{1/2}$.

Сопутствующая патология

Корректировка дозы кларитромицина требуется в случаях выраженной почечной недостаточности — клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин. Макролиды следует с осторожностью применять при тяжелых поражениях печени в связи с возможным холестатическим эффектом. Гемодиализ не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику макролидов.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания

- Астемизол, терфенадин.
- Линкозамиды, хлорамфеникол.

Повышение сывороточной концентрации, возможность токсического эффекта (кроме 16-членных макролидов):

- ксантины (исключая диффилин);
- карбамазепин;
- циклоспорин;
- вальпроевая кислота;
- непрямые антикоагулянты.

Основной причиной ограничения применения макролидов с другими препаратами является их взаимодействие с системой цитохрома P450 (CYP3A4) в печени и энтероцитах.

Лекарственные взаимодействия макролидов с препаратами, имеющими узкую терапевтическую широту и метаболизирующихся с участием CYP3A4 (карбамазепин, циклоспорин, терфенадин, астемизол, цизаприд и теофиллин), встречаются наиболее часто. Предпочтительно избегать подобных комбинаций в связи с повышением риска гепатотоксичности или удлинения интервала QT с развитием желудочковых аритмий.

Риск нежелательных лекарственных реакций возрастает при нарушениях метаболизма и выведения ЛС (тяжелая печеночная и почечная недостаточность).

Влияние на степень всасывания азитромицина оказывают магний или алюминий, содержащиеся в антацидах.

Комбинация макролидов с другими антибиотиками может обеспечить синергидное или аддитивное действие. Комбинация бета-лактамов, рифампицина с бактерицидными дозами макролидов возможна при эмпирической терапии тяжелых внебольничных пневмоний и предназначена для действия на атипичные возбудители, в отношении которых неэффективны бета-лактамы.

Ввиду идентичности механизма антимикробного действия неадекватным представляется сочетание макролидов с линкозамидами и хлорамфениколом. Следует избегать конкурентного назначения эритромицина с пенициллином в случаях, когда требуется немедленный бактерицидный эффект последнего (менингит, сепсис). Рифампицин, включаемый совместно с кларитромицином в схемы терапии инфекций, вызванных *Mycobacterium spp.* и *Legionella spp.*, ускоряет метаболизм и значительно понижает сывороточную концентрацию последнего.

Комбинированное применение макролидов возможно с:
- бета-лактамами;
- фторхинолонами;
- аминогликозидами;
- рифампицином.

Побочные эффекты

Макролиды характеризуются хорошей переносимостью. Наиболее часто побочные эффекты наблюдаются со стороны ЖКТ. В случае применения азитромицина и кларитромицина их частота редко достигает 12%, но может доходить до 32% при применении эритромицина основания. При применении джозамицина, кларитромицина, спирамицина и высоких доз эритромицина (≥4 мг/сут) возможно развитие острого холестатического гепатита. При проведении высокодозной терапии эритромицином в сроки от 1,5 до 8 суток возможно также обратимое снижения слуха. Высокие дозы эритромицина, телитромицина и спирамицина могут вызвать удлинение интервала QT и возникновение желудочковой тахикардии типа "torsades de pointes". Наблюдаются и перекрестные аллергические реакции ко всем макролидам. Их характерной чертой (при применении азитромицина) является возобновление в отдаленные сроки после прекращения симптоматической терапии, что требует наблюдения в течение 3—4 недель.

Макролиды могут способствовать изменению биоценоза кишечника. Однако клиническое значение это приобретает в очень редких случаях при развитии ассоциированного псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficile,* диареи, вагинального или орального кандидоза.

Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при их длительном применении или назначении в высоких дозах. Однако и в этом случае необходимость прекращения терапии отмечена не чаще чем в 3% случаев.

Побочные эффекты, требующие внимания и отмены препарата
- Аллергические реакции — анафилаксия и отек Квинке (крайне редко).
- Острый холестатический гепатит.
- Кардиотоксическое действие (удлинение интервала QT, аритмии).
- Псевдомембранозный колит.
- Острый интерстициальный нефрит.
- Снижение слуха (обратимое).

Побочные эффекты, требующие внимания, если они длительно сохраняются и/или плохо переносятся
- Аллергические реакции (крапивница, зуд кожи).
- Боль в месте введения раствора.
- Тошнота, рвота, изменение вкуса (кларитромицин), боль и неприятные ощущения в животе, диарея.
- Головокружение и головная боль (крайне редко).

Литература

1. *Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Москва: Фармединфо; 2002.*
2. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.*
3. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. Москва: Боргес; 2002.*
4. *Charles L., Segerti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. Drugs 1997; 53: 349-357.*
5. *Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. CID 2002; 34: 482-492.*
6. *Reese R.E., Betts R.F., Gumustop B. Handbook of antibiotics. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.*
7. *Retsema J., Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. Int J Antimicrob Agents 2001; 18 (Suppl 1): 3?10.*
8. *Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: S71—76.*
9. *Sinisalo J., Mattila K., Valtonen V., Anttonen O., Juvonen J., Melin J., Vuorinen-Markkola H., Nieminen M.S., for the Clari-*

thromycin in Acute Coronary Syndrome Patients in Finland (CLARIFY) Study Group. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non–Q-wave coronary syndrome. Circulation 2002; 105: 1555.

10. *Van Bambeke F., Tulkens P.M. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Intern J Antimicrob Agents 2001; 18 (Suppl): S17—23.*
11. *Von Rosensteil N.A., Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995; 13(2): 105—122.*
12. *Zhanel G.G., Dueck M., Hoban D.J., Vercaigne L.M., Embil J.M., Gin A.S., Karlovsky J.A. Review of macrolides and ketolides. Focus on respiratory tract infections. Drugs 2001; 61: 443—498.*
13. *Zhanel G.G., Walters M., Noreddin A., Vercaigne L.M., Wierzbowski A., Embill J.M., Gin A.S., DouthwaiteS., Hoban D.J. The ketolides: a critical review. Drugs 2002; 62: 1771—1804.*

Линкозамиды

Указатель описаний ЛС

Линкомицин 805
Клиндамицин 789

Первым из применяемых в клинической практике линкозамидов был линкомицин, выделенный в 1963 г. из *Streptomyces lincolnensis*. Поскольку это ЛС вызывает значительное число нежелательных реакций, его в настоящее время вытесняет клиндамицин. Отличительной чертой последнего являются лучшая переносимость, большая антимикробная активность и высокое сродство к тканям.

Антимикробная активность

Спектр действия линкозамидов включает грамположительные, ряд грамотрицательных и внутриклеточных микроорганизмов, а также некоторые микоплазмы и простейшие (**табл. 15, 16**). Характерная черта данных ЛС — активность в отношении анаэробов, кроме *C. difficile*. Основные различия между этими ЛС касаются чувствительности грамположительных кокков, в отношении которых клиндамицин в восемь раз активнее линкомицина, а также простейших (*T. gondii*, *P. falciparum*, в т.ч. резистентных штаммов) и грибов (*P. carinii*), на которые линкомицин не действует.

Грамположительные аэробы

Линкозамиды высоко активны в отношении стафилококков (в т.ч. продуцирующих пенициллиназу), стрептококков и бацилл. Активность в отношении пенициллиноустойчивых штаммов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* вариабельна и нередко снижена. Некоторые штаммы метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) сохраняют чувствительность к клиндамицину. Однако высокая распространенность *S. aureus*, устойчивых к клиндамицину, делает применение данного ЛС не перспективным. Это же касается коагулазонегативных стафилококков (*S. epidermidis*). Клиндамицин оказывает умеренно выраженное действие на *B. cereus*, *B. anthracis* и *L. monocytogenes*, хотя клиническое значение этого не установлено. Энтерококки, коринебактерии (кроме *C. diphtheriae*) и *N. asteroids* резистентны к линкозамидам.

Грамотрицательные аэробы

Умеренная активность линкозамидов *in vitro*, имеющая неопределенное клиническое значение, определяется в отношении *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae*, а также *Campylobacter spp.* и *H. pylori*. Высоко чувствительна к клиндамицину *M. hominis*. На пограничном уровне находится чувствительность *M. pneumoniae* и *C. trachomatis in vitro*, хотя

Таблица 15. Чувствительность микроорганизмов к линкозамидам

Чувствительные			Устойчивые	Высокоустойчивые
высокочувствительные	чувствительные	слабочувствительные		
Аэробы грамположительные				
S. agalactiae	*C. diphtheriae*	*L. monocytogenes*	*E. faecalis*	*E. faecium*
S. pneumoniae	*S. aureus MS*	*N. asteroides*	*S. haemolyticus*	*S. aureus MR*
S. pyogenes	*S. capitis*		*S. hominis*	
	S. pneumoniae		*S. viridans MR*	
	S. saprophyticus			
	S. simulans			
	S. viridans MS			
	S. warneri			
Аэробы грамотрицательные				
	C. fetus	*B. anthracis*	*Enterobacteriaceae*	*P. aeruginosa*
	C. jejuni	*H. pylori*	*H. influenzae*	
	C. trachomatis	*M. catarrhalis*	*Legionella spp.*	
	G. vaginalis	*U. urealyticum*	*M. pneumoniae*	
	H. ducrei		*N. gonorrhoeae*	
	M. hominis		*N. meningitidis*	
	T. gondii		*Y. enterocolitica*	
Анаэробы грамположительные				
A. israelii	*Actinomyces spp.*	*C. botulinum*		*C. difficile*
Lactobacillus spp.	*C. perfringes*			
P. acnes	*Eubacterium spp.*			
Peptostreptococcus spp.				
Анаэробы грамотрицательные				
B. fragilis	*Bacteroides spp.*			
B. melaninogenicus				
Fusobacterium spp.				
Mobiluncus spp.				
Veillonella spp.				

внутриклеточное накопление ЛС может предопределять его клиническую эффективность. Непостоянный эффект оказывает клиндамицин на *U. urealyticum*: часть штаммов теряет жизнеспособность в присутствии низких концентраций этого ЛС, однако относительно большая популяция микроорганизма устойчива к данному ЛС.

Грамположительные анаэробы

Наряду с высокой антиаэробной активностью, линкозамиды характеризуются хорошей эффективностью в отношении большинства клинических штаммов *Actinomyces* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Propionobacterium* spp. и *Clostridium* spp. Клостридии, в отличие от других анаэробов, менее чувствительны к линкозамидам. Наибольшая вариабельность характерна для *C. difficile*, $МПК_{90}$ ЛС в отношении которой находится в пределах от 4 до > 256 мг/л.

Грамотрицательные анаэробы

Наиболее важным с клинической точки зрения свойством линкозамидов является высокая активность в отношении представителей группы *Bacteroides fragilis*, а также *B. melaninogenicus*, *Veillonella* spp. и *Fu-*

Таблица 16. Антимикробная активность линкозамидов in vitro (МПК90, мг/л)

Микроорганизмы	Линкомицин	Клиндамицин
Аэробы		
C. diphtheriae	0,25—0,5	0,1—0,25
Enterococcus spp.	≥ 8	≥4
L. monocytogenes	1	1
S. agalactiae	0,5	0,06—0,5
S. aureus MS	0,5—2	0,12—1
S. aureus MR	> 16	> 8
S. epidermidis	0,5	0,1—0,5
S. pneumoniae	0,1—1	0,03—0,25; 0,06
S. pyogenes	0,1—1	0,1—0,25
S. viridans	0,5—1	0,06—1,6
C. f etus	1—2	1—1.6
C. jejuni	0,5—8	0,39—8
C. trachomatis	≥ 1	0,5—16
G. vaginalis	0,5	0,03—0,39
H. influenzae	4—16	0,5—16
H. pylori	4	2—3,1
M. catarrhalis	2	1—2
M. hominis	0,4—1,6	0,25—0,8
M. pneumoniae	≥ 4	4
N. meningitidis	> 32	4
N. gonorrhoeae	8—64	0,5—4
T. gondii	0,001	0,001
U. urealyticum	4	1
Анаэробы		
Actinomyces spp.	0,1—2	0,1—1
B. ragilis	2—4	0,06—4
B. melaninogenicus	0,03—1	≤ 0,03—0,5
C. botulinum	4	4
C. difficile	8—256	4—256
C. perfringes	0,5—8	0,25—8
Fusobacterium spp.	0,1—2	0,06—2
Lactobacillus spp.	0,5—2	0,5—1
Mobiluncus spp.	0,12	0,06—0,12
Propionibacterium spp.	0,2	0,1—0,2
Peptostreptococcus spp.	< 4	0,25—2
Veillonella spp	< 2	0,06—0,25

sobacterium spp. Устойчивость бактероидов к ЛС невелика и составляет не более 5%.

Устойчивость к линкозамидам определяется тремя механизмами, характерными также для макролидов. В России преобладают активное выведение антибиотика из микробной клетки и индуцибельный MLS_B фенотип резистентности. Из тестированных клинических штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* устойчивость к клиндамицину выявлена менее чем у 1,9% и 0,7% соответственно. Наибольшее количество устойчивых штаммов *S. pyogenes* выделено в Уральском регионе (6,5%).

Механизм действия

Механизм действия линкозамидов заключается в обратимом связывании с пептидил-трансферазным центром 50S (23S) субъединицы рибосом и в ингибировании сборки белковой молекулы. В отношении большинства микроорганизмов линкозамиды обладают бактериостатическим действием, однако в зависимости от концентрации могут оказывать бактерицидное действие на стафилококки, стрептококки и анаэробы.

ЛС, угнетающие синтез белков микробной клетки, обладают клинически значимым постантибиотическим эффектом (ПАЭ) в отношении чувствительных микроорганизмов, что, по-видимому, связано с их фиксацией в течение определенного времени в местах связывания на рибосомах.

Клиническое значение ПАЭ заключается во влиянии на режим дозирования, а суб-МПК эффект линкозамидов — в увеличении хемотаксического индекса микроорганизмов посредством подавления синтеза факторов вирулентности (токсинов, гликокаликса, факторов адгезии, протеинов А и М, противодействующих опсонизации и активации комплемента).

Суб-МПК эффект клиндамицина проявляется как в отношении чувствительных микроорганизмов, так и природно-устойчивых грамотрицательных бактерий, например, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*.

Фармакодинамический эффект линкозамидов описывается как зависимый от времени поддержания концентрации выше МПК на протяжении как минимум 40—50% временного интервала между последовательным приемом доз. Этот эффект также зависит от суб-МПК эффекта и от положительного влияния на иммунную систему.

Результатом взаимодействия линкозамидов с фагоцитами является активация хемотаксиса, фагоцитоза и киллинга.

Фармакокинетика

Для линкозамидов характерно быстрое всасывание в ЖКТ. Прием пищи значительно уменьшает всасывание линкомицина (с 30 до 5%), однако не влияет на биодоступность клиндамицина. Более короткий по сравнению с линкомицином период полувыведения клиндамицина требует более частого его применения. Тем не менее режимы дозирования по 600 мг 3 р/сут и 450 мг 4 р/сут являются биоэквивалентными и, следовательно, за счет повышения разовой дозы ЛС возможно сокращение кратности его применения.

Линкозамиды характеризуются высоким сродством к тканям и клеткам. По степени тканевого накопления линкомицин заметно уступает клиндамицину. Высокие концентрации последнего определяются в легких, слизистой бронхов, плевре, печени, трофических язвах, стекловидном теле и червеобразном отростке, а также в жидких средах (слюна, периодонтальный секрет, плевральная и синовиальная жидкости, секрет придаточных пазух, среднего уха и брюшины, полости абсцессов).

Кроме того, в желчи наблюдается высокая концентрация клиндамицина, в 2—10 раз превосходящая сывороточную. Накопление линкозамидов в костной ткани не столь интенсивное и составляет 60—80% от их сывороточной концентрации. С другой стороны, соотношение костная/сывороточная концентрация для клиндамицина фосфата превышает единицу, что связано с выраженной связывающей способностью гидроксиаппатита.

В ткани интактного мозга линкозамиды практически не проникают. Для создания терапевтических концентраций в СМЖ необходимо интратекальное введение 1—2 мг клиндамицина ($C_р \geq 6$ мг/л). При приеме внутрь 300 мг концентрация ЛС в жидкости желудочков мозга достигает 0,14—0,46 мг/л, что соответствует сывороточной, но при этом наблюдается более длительный период полувыведения.

Благоприятные фармакокинетические характеристики обеспечивают линкозамидам преимущества при серьезных интраабдоминальных, легочных и кожных инфекциях.

Высокий коэффициент проникновения в клетки (внутриклеточная/сывороточная концентрация) наблюдается в полиморфноядерных лейкоцитах (1,8 и 11,1 для линкомицина и клиндамицина фосфата[1] соответственно), альвеолярных макрофагах (2,9 и 23,5; у курильщиков — 3,2 и 47,9).

Важной особенностью накопления линкозамидов в фагоцитирующих клетках является устойчивое равновесие между вне- и внутриклеточной концентрациями. На практике это означает, что обратный эфлюкс ЛС увеличивается при снижении его концентрации вне клетки. При этом остаточная концентрация клиндамицина достаточна для подавления роста чувствительных возбудителей.

Метаболизм линкозамидов осуществляется в печени. После исходно высокой скорости гидролиза активность ферментов падает, что связано с накоплением неорганического фосфата (для клиндамицина). В результате через 4 ч в неизмененном виде остается 50% клиндамицина фосфата. Подобный механизм ингибирования предотвращает быстрый гидролиз ЛС в гное, где содержание фермента, высвобождаемого нейтрофилами, велико. Некоторые метаболиты линкозамидов (основание и диметил-клиндамицин) обладают антимикробной активностью.

Почечная экскреция клиндамицина составляет 5—20% в зависимости от способа применения. Менее 10% клиндамицина фосфата и 13% пальмитата (гидрохлорида) выделяется в неизмененном виде. Биоактивность ЛС в моче сохраняется в течение четырех суток после приема последней дозы, что отражает медленное выделение из тканей. В фекалиях определяется менее 5% принятой внутрь дозы. При пероральном применении линкомицина в моче определяется 3—13%. После внутривенного

[1] Клиндамицин гидрохлорид в фагоцитах не накапливается

Таблица 17. Фармакокинетика линкозамидов

ЛС	Лекарственная форма, доза (мг)	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	F, %	СВ, %	V_d, л/кг	ВМ, %	ВЖ, %	AUC, мг·ч/л
Линкомицин	капсулы 500	2—7	2—4	4—6	5—30	70—86		3—13*	80—96* 30—40*	
	Раствор в/м 600	8—18	0,5—2	4—6				10—47*		
	Раствор в/в 600	18—22		3,5—5				13— 72*		
	Раствор в/в 300	8—16						13— 72*		
Клиндамицин						80—94	0,66—1,1	6—10*	90—94	
фосфат	300 в/в	8,8—15	0,18	2,58					3,6*	21,7
	300 в/м	4,6—6	2,5—4	2,96						30,8
	11 мг/кг	≤ 40		6,3 ± 2,1						
	5—7 мг/кг	8—10		3,6						
	100 мг крем интравагинально	0,016	8—24	1,5—2,6	2—8					
пальмитат	300 внутрь	1,4—4,2	1	3,15	90					17,4
гидрохлорид	300 внутрь	3,6—4,8	0,65—2	2—3,2	90					18,9
гидрохлорид	600 внутрь	3,4	0,85	2,3	75 53					13,1

* В неизмененном виде

введения, в первые 4 ч с мочой выводится до 60% ЛС, с фекалиями — около 40; 5—15% выделяется в виде метаболитов с желчью.

Фармакокинетические параметры линкозамидов представлены в **таблице 17**.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Стафилококковые инфекции костей и суставов.
- Деструктивная и аспирационная пневмония.
- Эмпиема плевры.
- Гинекологические инфекции.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Рецидивирующие:
  — тонзиллофарингит;
  — средний отит;
  — синусит.
- Токсоплазмоз.
- Тропическая малярия.

Клиническое значение линкозамидов определяется их активностью при инфекциях, вызванных:

- смешанной анаэробно-аэробной флорой;
- стафилококками, в том числе некоторыми штаммами MRSA;
- анаэробами, продуцирующими бета-лактамазы.

Высокие концентрации в очагах воспаления и деструкции делают линкозамиды одним из оптимальных средств лечения хронических рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, некротизирующей (деструктивной) пневмонии, легочного абсцесса и эмпиемы плевры, инфекций органов малого таза и брюшной по-

лости, костей и суставов, кожи и мягких тканей.

Клиндамицин с успехом применяют при терапии стафилококковых инфекций, включая вызванные метициллиноустойчивыми штаммами, особенно инфекций костей и суставов. Линкозамиды также используются как альтернатива пенициллинам или другим бета-лактамам при их непереносимости. Однако применение линкозамидов при инфекциях дыхательных путей может оказаться неэффективным в связи с распространенностью *H. influenzae* и *M. pneumoniae*, устойчивых к действию этих ЛС. Имеются сообщения об эффективности линкозамидов в лечении дифтерии и санации носителей *C. diphtheriae*.

Линкозамиды применяют для профилактики и лечения анаэробной инфекции, прежде всего, вызванной *B. fragilis*: интраабдоминального сепсиса, инфекций урогенитального тракта у женщин, включая бактериальные вагинозы. Их также используют при аспирационных абсцессах легких. В тех случаях, когда характер и локализация инфекции предполагают высокую вероятность грамотрицательной флоры (хронический средний отит, абдоминальный сепсис, проникающие ранения в брюшную полость), линкозамиды следует комбинировать с азтреонамом или аминогликозидами.

В связи с высокой биодоступностью клиндамицин можно использовать при тяжелых инфекциях в режиме ступенчатой терапии. Особенности фармакодинамики клиндамицина определяют специальные показания к его применению, в комбинации с другими ЛС:

- токсоплазменный энцефалит (*T. gondii*) у больных СПИДом — пириметамином;
- инфекции, вызванные *P. carinii,* — примахином;
- малярия, вызванная хлорохинустойчивыми штаммами *P. falciparum*, — хинином.

Профилактика инфекций

Линкозамиды применяют для предоперационной профилактики в абдоминальной хирургии. Можно также рассматривать возможность их профилактического использования при ранениях органов брюшной полости, орофарингеальной зоны, пищевода, сопровождающихся высоким риском развития анаэробно-аэробной инфекции средостения.

Противопоказания и предостережения

Противопоказания

Абсолютные:

- гиперчувствительность немедленного типа.

Относительные:

- неспецифический язвенный колит;
- болезнь Крона;
- энтероколит при применении антибиотиков.

Предостережения

Линкозамиды не рекомендуют применять при нейроинфекциях.

Особенности применения

Беременность и кормление грудью

Линкозамиды могут применяться в периоды беременности и грудного вскармливания.

Педиатрия

Разрешено применение у детей, в том числе недоношенных.

Гериатрия

Наблюдаемое с возрастом умеренное снижение выделительной функции почек и функций печени не требует коррекции режима введения линкозамидов.

Нарушение функций печени и почек

Коррекция доз линкозамидов при нарушении функции печени не требуется. Выраженная печеночная недостаточность ведет к двукратному увеличению показателя $T_{1/2}$ ЛС в крови. Удлинение элиминации также наблюдается при почечной недостаточности. Однако коррекция доз в связи с широким терапевтическим индексом линкозамидов необходима только в случае тяжелой инфекции при применении максимальных

доз. Гемодиализ не оказывает влияния на фармакокинетику ЛС.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания:

- макролиды, хлорамфеникол;
- ЛС для ингаляционного наркоза, миорелаксанты, опиоидные анальгетики;
- каолин и аттапульгит, входящие в состав противодиарейных ЛС.

При сочетанном применении с **макролидами** и **хлорамфениколом** возможна конкуренция за связь с белками плазмы и ослабление эффектов линкозамидов. Подобная комбинация нерациональна и с точки зрения идентичного механизма действия ЛС.

Линкозамиды могут оказать влияние на метаболизм миорелаксантов, опиоидов и ЛС для ингаляционного наркоза, усиливая их действие, повышая риск нервно-мышечной блокады и остановки дыхания.

Противодиарейные ЛС, содержащие каолин и аттапульгит, существенно снижают биодоступность линкозамидов, поэтому интервал между их введением должен составлять не менее 4 ч.

Линкозамиды проявляют синергидный эффект при назначении в **комбинации** с:

- цефтазидимом — в отношении различных аэробов и анаэробов;
- примахином — в отношении *P. carinii*;
- хлорохином — в отношении *P. falciparum*;
- пириметамином — в отношении *T. gondii.*

Показан аддитивный эффект комбинации клиндамицина с кетолидами при экспериментальном токсоплазменном энцефалите, причем эффективность клиндамицина зависит от степени обсемененности возбудителем.

Комбинированное применение линкозамидов возможно с:

- азтреонамом;
- бензилпенициллином[1];
- аминогликозидами;
- антисинегнойными цефалоспоринами;
- рифампицином;
- фторхинолонами;
- телитромицином (*T. gondii*);
- пириметамином;
- примахином;
- хлорохином.

Комбинацию с бета-лактамами, рифампицином и аминогликозидами можно применять при эмпирической терапии некротизирующей (деструктивной) пневмонии, легочного абсцесса, интраабдоминальной и гинекологической инфекции. Однако *in vitro* аминогликозиды снижают бактерицидный эффект клиндамицина в отношении энтеробактерий, *S. aureus* и *S. mutans.* Напротив, наблюдается синергизм в отношении зеленящих стрептококков, а спустя 24—48 ч инкубации и в отношении *S. aureus.*

При назначении комбинации линкозамидов с аминогликозидами возможно развитие энтерококковой и клостридиальной суперинфекции. Линкозамиды проявляют синергизм с цефтазидимом в отношении различных аэробов и анаэробов, примахином — *P. carinii*, хлорохином — *P. falciparum*, пириметамином — *T. gondii.* Показан аддитивный эффект комбинации кетолидов с клиндамицином при экспериментальном токсоплазменном энцефалите, причем эффективность последнего зависела от степени обсемененности возбудителем.

Побочные эффекты

Линкозамиды характеризуются хорошей переносимостью. Наиболее частым побочным эффектом является диарея (до 30% при применении клиндамицина и около 10% линкомицина). Она чаще развивается у женщин и лиц старше 60 лет и не всегда связана с изменением биоценоза кишечника. В 40% случаев диарея прекращается спонтанно без отмены ЛС. С другой стороны, она может сохраняться в течение некоторого времени (обычно 1—2 недели) после окончания терапии. В редких случаях (1—2%) отмечается развитие псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficille* и характеризующегося тяжелым, иногда фатальным течением.

[1] При подозрении на анаэробную инфекцию, вызванную устойчивыми к линкомицину штаммами. Тем не менее в этом случае показано применение альтернативных ЛС.

Риск развития желудочно-кишечных осложнений выше у лиц, имеющих в анамнезе указания на:
- язвенный колит;
- болезнь Крона;
- антибиотикоассоциированный колит.

При интравагинальном введении частыми осложнениями являются цервицит, вагинит, вульвовагинит (35% — у беременных и 16% — у небеременных женщин).

При быстром внутривенном введении высоких доз линкомицина может наблюдаться падение артериального давления, сопровождающееся тошнотой, рвотой, аритмией и остановкой сердца. Подобное действие ЛС связывают с его структурным сходством с хинином.

Линкомицин может вызывать транзиторную нейромышечную блокаду и угнетение дыхания во время анестезии.

Нежелательные реакции, требующие внимания и отмены ЛС:
- аллергические реакции: анафилаксия и отек Квинке (крайне редко);
- псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile* (1—2%);
- цервицит, вагинит, вульвовагинит ± кандидоз;
- токсический эпидермальный некролизис;
- длительная нейромышечная блокада при передозировке (2,4 г в/в).

Нежелательные реакции, требующие внимания, если они беспокоят больного или продолжаются длительное время:
- аллергические реакции (до 10% — крапивница, зуд кожи, лекарственная лихорадка, эозинофилия периферической крови);
- тошнота, рвота, боль и неприятные ощущения в животе, диарея — 10—30%;
- боль в месте введения раствора, тромбофлебит;
- головокружение, головная боль;
- гранулоцитопения, тромбоцитопения;
- повышение уровня щелочной фосфатазы и трансаминаз.

Литература

1. *Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Фармединфо; 2002.*
2. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.*
3. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей — М.: Боргес; 2002.*
4. *Amsden G.W. Pneumococcal macrolide resistance ? myth or reality? J Antimicrob Chemother 1999; 44:1—6.*
5. *Asaka M., Satoh K., Sugano K., Sugiyama T., Takahashi S., Fukuda Y., Ota H., Murakami K., Kimura K., Shimoyama T. Guidelines in the management of Helicobacter pylori infection in Japan. Helicobacter 2001; 6:177—86.*
6. *Charles L., Segerti J. Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. Drugs 1997; 53:349—57.*
7. *Czeizel A.E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H.T. A case-control teratological study of sppiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(3):234—7.*
8. *Ferwerda A., Moll H.A., Hop W.C.J., Kouwenberg J.M., Tjon Pian Gi C.V., Robben S.G.F., de Groot R. Efficacy, safety and tolerability of 3 day azithromycin versus 10 day Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2000.*
9. *Garau J., Lonks J.R., Gomez L. et al. Failure of macrolide therapy in patients with bacterremia due to macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae [abstract 7.09]. In: Program and abstracts of the 5th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, and Ketolides (Barcelona, Spain). 1998.*
10. *Labro M.T., Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. J Chemother 2002; 13:3—8.*
11. *Langtry H.D., Brogden R.N. Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. Drugs 1997; 53:973—04.*

12. *Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. CID 2002; 34: 482—92.*
13. *Lynch J.P. III, Martinez F.J. Clinical relevance of macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae for community acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2002; 34(Suppl 1): 27—46.*
14. *Matsumoto K. New approaches to Pseudomonas aeruginosa lower respiratory tract infections. Verh K Acad Geneeskd Belg 1995; 57(2): 109—22.*
15. *Miyashita N., Fukano H., Niki Y., Matsushima T. In vitro activity of telithromycin, a new ketolide, against Chlamydia pneumoniae. J Antimicrob Chemother 2001; 48: 403—5.*
16. *Periti P., Mazzei T. Clarithromycin: pharmacokinetic and pharmacodinamic interrelationships and dosage regimen. J Chemother 1999; 11:11—27.*
17. *Reese R.E., Betts R.F., Gumustop B. Handbook of antibiotics. 3rd ed. antibiotics against Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, and Alcaligenes xylosoxidans isolated from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46(4): 1105—7.*
18. *Retsema J., Fu W. Macrolides: structures and microbial targets. Int J Antimicrob Agents 2001; 18 (Suppl 1): 3—10.*
19. *Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 71—76.*
20. *Saiman L., Chen Y., Gabriel P.S., Knirsch C. Synergistic activities of macrolide antibiotics against Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, and Alcaligenes xylosoxidans isolated from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(4):1105—1107.*
21. *Van Bambeke F., Tulkens P.M. Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Intern J Antimicrob Agents 2001;18 (Suppl): S17—23.*
22. *Von Rosensteil N.A., Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf 1995; 13(2): 105?22.*
23. *Zhanel G.G., Dueck M., Hoban D.J., Vercaigne L.M., Embil J.M., Gin A.S., Karlovsky J.A. Review of macrolides and ketolides. Focus on respiratory tract infections. Drugs 2001; 61: 443—98.*
24. *Zhanel G.G., Walters M., Noreddin A., Vercaigne L.M., Wierzbowski A., Embill J.M., Gin A.S., DouthwaiteS., Hoban D.J. The ketolides: a critical review. Drugs 2002; 62: 1771—804.*

Гликопептиды

Указатель описаний ЛС

Ванкомицин 737
Эдицин *957*
Тейкопланин 896

К гликопептидам относятся природные антибиотики **ванкомицин** и **тейкопланин**, обладающие активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе устойчивых к антимикробным ЛС других классов.

В настоящее время гликопептиды являются базовыми ЛС при лечении госпитальных инфекций, вызванных мультирезистентными стафилококками и энтерококками.

Антимикробная активность

Гликопептиды проявляют активность только против аэробных и анаэробных грамположительных бактерий (**табл. 18**).

Таблица 18. Антимикробная активность in vitro ($МПК_{90}$, мг/л) ванкомицина и тейкопланина в отношении грамположительных бактерий

Микроорганизмы	Ванкомицин	Тейкопланин
S. aureus MS	2	0,5
S. aureus MR	2	0,5
Staphylococcus spp. CN MS	4	2
Staphylococcus spp. CN MR	4	4
S. viridans	1	0,25
S. pyogenes	1	0,12
S. pneumoniae	0,5	0,12
S. agalactiae	0,5	0,12
E. faecalis	4	0,5
E. faecium	4	1
L. monocytogenes	0,5	0,25
Peptostreptococcus spp.	4	0,5
C. jeikeium	1	1
C. perfringens	0,5	0,5
C. difficile	0,5	0,25
Propionibacterium spp.	0,5	0,25

MS — метициллинчувствительные штаммы
MR — метициллинрезистентные штаммы
CN — коагулазонегативные стафилококки (S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus)

Критерии чувствительности к ванкомицину (МПК):

- стафилококки и энтерококки:
  — чувствительные — ≤ 4 мг/л;
  — умеренно чувствительные — ≤ 8—16 мг/л;
  — устойчивые — ≥ 32 мг/л;
- стрептококки и пневмококки: чувствительные — 1 мг/л.

Критерии чувствительности к тейкопланину (МПК):

- **стафилококки и энтерококки:**
  - — чувствительные — ≤ 8 мг/л;
  - — умеренно чувствительные — ≤16 мг/л;
  - — устойчивые — ≥ 32 мг/л;
- **стрептококки и пневмококки (МПК):**
  - — чувствительные — ≤ 8 мг/л.

Механизм действия

Гликопептиды нарушают:

- второй этап синтеза клеточной стенки бактерий, блокируя образование пептидогликана (гликопептиды и бета-лактамы воздействуют на разные этапы синтеза пептидогликана);
- структуру и функцию цитоплазматической мембраны;
- синтез РНК на уровне рибосом.

На энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, некоторые стрептококки группы viridans гликопептиды воздействуют бактериостатически, на другие микроорганизмы оказывают бактерицидное действие. Гликопептиды обладают незначительным постантибиотическим эффектом.

Вторичная резистентность микроорганизмов к гликопептидам развивается сверхмедленно (более 30 сут). Перекрестная резистентность между этими ЛС и другими антибиотиками отсутствует.

Фармакокинетика

Ванкомицин и тейкопланин практически не всасываются при приеме внутрь (**табл. 19**). Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет около 90%. Наибольшие различия в фармакокинетике двух ЛС наблюдаются в степени связывания с белками плазмы и скорости элиминации. Тейкопланин почти полностью (на 90—97%) связывается с белками плазмы, в то время как ванкомицин в среднем на 55%. Период полувыведения ванкомицина составляет 6—8 ч, тейкопланина — от 40 до 120 ч, в зависимости от метода его определения, в связи с чем кратность введения ванкомицина составляет 3—4 р/сут, а тейкопланина — 1 р/сут. ЛС проникают в ингибирующей концентрации в плевральную, перикардиальную, асцитическую, синовиальную жидкости, в мочу, в ткани ушка предсердия, но с трудом диффундируют (особенно тейкопланин) через нормальные мозговые оболочки в СМЖ (когда оболочки воспалены, проникновение ЛС в ликвор все же происходит).

ЛС не удаляются при гемодиализе.

Гликопептиды мало метаболизируют в организме, выводятся почками.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Инфекции любой локализации, вызванные:
  - — метициллинорезистентными стафилококками;
  - — метициллиночувствительными стафилококками (при аллергии к пенициллинам и цефалоспоринам);
  - — штаммами *E. faecium*;
  - — штаммами *E. faecalis*, устойчивыми к ампициллину;
  - — штаммами *S. viridans* или *S. bovis* (при аллергии к бета-лактамам), *E. faecalis* — в комбинации с гентамицином (инфекционный эндокардит);
  - — пенициллинорезистентными пневмококками (менингит).

Таблица 19. Фармакокинетические параметры гликопептидов

ЛС	Доза	C_{max}, мг/л	$T_{1/2}$ в крови, ч	СВ, %	V_d, л/кг	ВМ, %	Метаболизм, %
Ванкомицин	1 г	25—40	6—8	55	0,5—0,8	90—100	<1
Тейкопланин	0,4 г	12*, 50**	40—120	95	40—120	80	<5

* После в/м введения 6 мг/кг;
** После в/в введения 6 мг/кг.

- Заболевания инфицированных шунтов, катетеров, клапанов и т.п. (эмпирическая терапия):
  - — инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или после протезирования (в сочетании с гентамицином);
  - — катетер-ассоциированный сепсис;
  - — посттравматический или послеоперационный гнойный менингит (в сочетании с цефалоспоринами III поколения);
  - — перитонит при перитонеальном диализе.
- Псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*, и стафилококковый энтероколит. В этом случае гликопептиды применяют внутрь.

Тейкопланин и ванкомицин зарегистрированы в России, но наиболее хорошо изученным и широко применяемым является последний.

Ванкомицин используется только в виде медленной в/в инфузии (60 минут и более). Быстрое введение ЛС может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности, проявляющейся в покраснении лица и верхнего плечевого пояса, кожном зуде, болями за грудиной и тахикардией.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (документированная).

Особенности применения

Беременность, период кормления грудью

Гликопептиды не обладают эмбриотоксическим или тератогенным действием, однако риск токсического действия ЛС на плод или новорожденного исключить нельзя, т.к. эти антибиотики проходят через плаценту. Поэтому следует назначать гликопептиды беременным или кормящим женщинам только по жизненным показаниям.

Нарушение функции почек

Риск нефротоксического действия более выражен:

- при хронических заболеваниях почек;
- гиповолемии;
- застойной сердечной недостаточности;
- длительном применении ЛС;
- у пациентов пожилого возраста.

Риск нефротоксичности также возможен при сочетании с:

- аминогликозидами;
- амфотерицином В;
- полимиксином;
- циклоспорином;
- этакриновой кислотой;
- фуросемидом.

При назначении гликопептидов следует рассчитывать режим дозирования с учетом клиренса креатинина, в процессе лечения — мониторировать диурез, концентрации креатинина в крови, по возможности, сывороточные концентрации ЛС.

Нарушение слуха и вестибулярные расстройства

Риск повышен у пациентов пожилого возраста, при хронической почечной недостаточности, сочетанном назначении с аминогликозидами, этакриновой кислотой. При длительном применении гликопептидов (более 10 дней) необходим периодический контроль слуха и вестибулярных нарушений. У детей младшего возраста эти осложнения развиваются реже, чем у детей старшего возраста и взрослых.

Гериатрия

У пациентов пожилого возраста может потребоваться снижение дозировки гликопептидов из-за риска развития побочных эффектов.

Синдром "красной шеи"

Возникает покраснение лица и верхней части туловища, кожный зуд, боль за грудиной и тахикардия, иногда — гипотензия, что связано с высвобождением гистамина из тучных клеток.

Возникает при быстром введении гликопептидов и/или при их совместном применении с местными анестетиками.

С целью профилактики возможно предварительное введение H_1-гистаминоблокаторов.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания

- Амфотерицин В.
- Дигоксин.
- Местные анестетики.
- Полимиксин В.
- Этакриновая кислота.

При одновременном применении ванкомицина и местных анестетиков увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции. Гликопептиды могут снизить выраженность клинического эффекта дигоксина.

Комбинации гликопептидов

Гликопептиды хорошо сочетаются по противоинфекционному действию при одновременном введении с рифампицином или аминогликозидами. Однако их опасно вводить вместе в ото- и нефротоксичными ЛС (аминогликозидами, амфотерицином В, полимиксинами и т.п.), т.к. последние сами по себе вызывают названные осложнения.

Степень бактерицидного действия в отношении стрептококков и энтерококков существенно увеличивается при комбинации с гентамицином или стрептомицином.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, требующие особого внимания

- Снижение функции почек: анурия, повышение мочевины и креатинина в крови.
- Нарушение слуха и вестибулярные расстройства: обратимое снижение слуха (реже — необратимая глухота), нарушения координации.
- Реакции при в/в введении: покраснение лица и верхней части туловища, кожный зуд, боль за грудиной и тахикардия, иногда гипотензия; боль и флебиты в месте введения.
- Аллергические реакции: сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или долго продолжаются

- ЦНС: головокружение, головная боль.
- ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.
- Изменения лабораторных показателей: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Рекомендации по безопасному применению гликопептидов

- Расчет режима дозирования у каждого пациента с учетом клиренса эндогенного креатинина.
- Внутривенная инфузия ванкомицина в течение не менее 1 ч.
- Коррекция гиповолемии, сердечной недостаточности.
- Регулярный контроль функции почек (диурез, креатинин), слуха и вестибулярной функции.
- Исключение комбинированного назначения с лекарствами, усиливающими токсические эффекты гликопептидов.
- По возможности контроль сывороточных концентраций в процессе применения.

Литература

1. *Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. М.: РЦ "Фармединфо", 2000; с. 52—54.*
2. *Parenti F, Schito GC, Courvalin P. Teicoplanin. Chemistry and microbiology. J Chemotherapy 2000; 12 (Suppl 5): 5—14.*
3. *Hiramatsu K, Hanaki H. Glycopeptide resistance in staphylococci. Curr Opin Infect Dis 1998; 11:653—658.*
4. *Harding I, Sorgel F. Comparative pharmacokinetics of teicoplanin and vancomycin. J Chemotherapy 2000; 12 (Suppl 5):15—20.*

Оксазолидиноны

Указатель описаний ЛС

Линезолид 805
Зивокс *761*
Эперезолид*
AZD256*

Оксазолидиноны — новый класс синтетических антимикробных ЛС, проявляющих активность в отношении грамположительных микроорганизмов. В настоящее время в нашей стране и за рубежом зарегистрирован только один из этих препаратов — линезолид, подробное описание которого приведено в Разделе III. Он стал первым в мире антибиотиком, зарегистрированным специально для лечения инфекций, вызванных метициллинорезистентным S. aureus (MRSA), и вторым (после хинупристин/далфопристина*) — для лечения инфекций, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE).

Антимикробная активность

Линезолид проявляет высокую активность в отношении преимущественно грамположительных микроорганизмов — стафилококков, энтерококков, пневмококков, различных стрептококков (групп A, B, C, а также *viridans*), анаэробных кокков, клостридий и некоторых других микробов. Грамотрицательные аэробные микроорганизмы природно устойчивы к линезолиду, за исключением *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *N. gonorrhoeae, Legionella spp.*, в отношении которых отмечается умеренная активность этого ЛС ($МПК_{90}$ от 4 мг/л и выше).

Критерии чувствительности грамположительных бактерий к линезолиду (МПК):

- энтерококки — чувствительные, промежуточные и устойчивые (соответственно ≤ 2, 4 и ≥ 8 мг/л);
- стафилококки — чувствительные (≤ 4 мг/л);
- пневмококки — чувствительные (≤ 2 мг/л);
- золотистый и коагулазонегативные стафилококки — чувствительные (1—2 мг/л).
- Антимикробная активность линезолида представлена в **таблице 20**.

Практически важно, что линезолид сохраняет активность в отношении метициллинорезистентных стафилококков, причем МПК не различаются в отношении чувствительных и резистентных к метициллину штаммов. В отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков линезолид проявляет бактериостатическое действие.

Линезолид оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении *S. pneumoniae*, причем штаммов как чувствительных, так и устойчивых к пенициллину или эритромицину. В настоящее время не выделены штаммы *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к

Таблица 20. Антимикробная активность линезолида in vitro (мг/л)

Микроорганизмы	$МПК_{50}$	$МПК_{90}$
Грамположительные аэробные		
E. faecalis VR	2	4
E. faecalis VS	1	2
E. faecium VR — VanA	2	2
E. faecium VR — VanB	2	4
E. faecium VS	2	2
E. gallinarum	0,5	1
Enterococcus spp.	0,5	1
S. aureus MR	2	2
S. aureus MS	2	2
S. epidermidis MR	1	2
S. epidermidis MS	1	1
S. haemolyticus MR	1	1
S. haemolyticus MS	1	1
S. pneumoniae ER	0,5	1
S. pneumoniae PR	0,5	1
S. pneumoniae PS	0,5	1
S. pyogenes	1	2
S. pyogenes ER	1	2
Staphylococci CN	1	1
Streptococcus spp.	1	2
Грамположительные анаэробные		
C. difficile	1	2
C. perfringens	2	2
Clostridium spp.	1	2
P. acnes	0,25	0,5
Peptostreptococcus spp.	1	2
Грамотрицательные анаэробные		
B. fragilis	4	4
F. nucleatum	0,5	0,5
Fusobacterium spp.	0,5	4
Prevotella spp.	2	2

линезолиду. Линезолид также проявляет активность в отношении штаммов пневмококка, устойчивых к цефтриаксону, клиндамицину, тетрациклину, хлорамфениколу.

Линезолид проявляет стабильную активность в отношении *E. faecalis*, *E. faecium* и других энтерококков со значениями $МПК_{90}$ от 1 до 4 мг/л. Важным свойством линезолида является сохранение активности в отношении штаммов энтерококков, резистентных к ванкомицину и тейкопланину, причем ЛС проявляет активность при различных фенотипах устойчивости к гликопептидам (Van A и Van B). В отношении энтерококков линезолид действует бактериостатически.

Линезолид обладает сходной с ванкомицином активностью в отношении грамположительных анаэробов — *C. perfringens*, *C. difficile* и пептострептококков. В отличие от ванкомицина, линезолид действует также на грамотрицательные анаэробные бактерии, в частности *B. fragilis*, *Fusobacterim spp.*, *Prevotella spp.* В отношении анаэробных бактерий линезолид проявляет бактерицидный эффект.

Линезолид высокоактивен в отношении *Bacillus spp.* (МПК 0,5—1 мг/л), *Corynebacterium spp.* (МПК 0,25—0,5 мг/л), *L. monocytogenes* (МПК 0,5—2 мг/л), *M. tuberculosis* (МПК 0,5—2 мг/л) и умеренную в отношении *Nocardia spp.* ($МПК_{50}$ 2—4 мг/л).

Линезолид проявляет слабый постантибиотический эффект (ПАЭ) *in vitro*. При концентрациях, равных 1 МПК и 4 МПК, ПАЭ линезолида в отношении MRSA, MSSA и ванкомицинорезистентного *E. faecium* составляет 0,5, 0,3, 0,8 и 0,6, 1,1, 1,4 ч соответственно. Более длительный ПАЭ линезолида отмечен *in vivo*: при дозе 20 и 80 мг/кг он составил 3,6 и 3,8 ч в отношении пенициллиночувствительных *S. pneumoniae* и 3,9 и 3,7 ч в отношении MSSA.

Механизм действия

Механизм действия оксазолидинонов связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других антибиотиков, ингибирующих синтез белка, они действуют на ранних этапах трансляции (необратимое связывание с 30S и 50S субъединицей рибосом), в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. В результате уникального механизма действия не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы (макролиды, линкозамиды, стрептограмины, аминогликозиды, тетрациклины и хлорамфеникол).

Резистентность к линезолиду *in vitro* развивается крайне медленно. Спонтанные мутации *S. aureus* и развитие резистентности не отмечены при экспозиции линезолида в концентрациях 2, 4 и 8 МПК. Частота спонтанных мутаций метициллинорезистентных и метициллиночувствительных *S. aureus* (MRSA и MSSA) и *S. epidermidis* составила $<1 \times 10^{-9}$.

Очень низкая устойчивость клинических штаммов грамположительных микроорганизмов к линезолиду отмечена в различных многоцентровых исследованиях. В международном исследовании SENTRY (2000 г.) не отмечено резистентных к линезолиду штаммов энтерококков, в то время как к ампициллину и ванкомицину устойчивость проявили соответственно 24 и 17% штаммов. В многоцентровом исследовании в Европе (2001 г.) также не выделено резистентных к линезолиду штаммов стафилококков, пневмококков и энтерококков; 90% штаммов стрептококков подавлялись линезолидом в концентрациях 0,25—1 мг/л, а стафилококков и энтерококков — 1—2 мг/л. При исследовании 9000 свежевыделенных штаммов грамположительных бактерий линезолид оказался наиболее активным (чувствительны 99,7% штаммов) по сравнению с ванкомицином, левофлоксацином и моксифлоксацином.

Однако, начиная с 2001 г. стали появляться регулярные сообщения о выделении устойчивых к линезолиду штаммов грамположительных бактерий, прежде всего среди *E. faecium*, хотя их частота существенно меньше, чем для ванкомицина или тейкопланина.

Фармакокинетику, показания, противопоказания, предостережения, особенности применения у разных категорий пациентов, лекарственные взаимодействия и побочные эффекты см. в Разделе III.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Пневмония (внебольничная или госпитальная), осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными к линезолиду возбудителями (в основном *S. aureus*).
- Инфекции, вызванные метициллинорезистентными стафилококками.
- Инфекции, вызванные *E. faecium* (в т. ч. устойчивым к ванкомицину).
- Опасные для жизни инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами *E. faecalis*.
- Катетер-ассоциированный сепсис.

Эффективность линезолида в контролируемых исследованиях установлена при инфекциях различной локализации (пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, интраабдоминальные, эндокардит, сепсис), вызванных грамположительными микроорганизмами.

Основная область применения линезолида — инфекции, вызванные мультирезистентными грамположительными бактериями, прежде всего, стафилококками и энтерококками. В сравнительных исследованиях отмечена одинаковая клиническая эффективность линезолида и ванкомицина, но переносимость первого — лучше.

Линезолид оказывает слабое действие на грамотрицательные бактерии, поэтому при их наличии к лечению следует присоединить цефалоспорины III—IV поколения или фторхинолоны.

Литература

1. *Яковлев С.В. Линезолид — первый препарат нового класса антимикробных средств оксазолидинонов: перспективы лечения грамположительных инфекций. Инфекции и антимикробная терапия 2001; 3 (6): 169—74.*
2. *Clemett D, Markham A. Linezolid. Drugs 2000; 59 (4): 815—27.*
3. *Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones. A review. Drugs 2000; 49 (1): 7—16.*
4. *Norrby R. Linezolid — a review of the first oxazolidinone. Exp Opin Pharmacother 2001; 2 (2): 293—302.*

Тетрациклины

Указатель описаний ЛС

Диметилхлортетрациклин
Доксициклин 754
Метациклин*
Миноциклин**
Окситетрациклин
Тетрациклин 898

Тетрациклины — большая группа природных и полусинтетических антибиотиков, близких по химической структуре и биологическим свойствам, основу которых составляет полифункциональное 4-членное гидронафтаценовое соединение.

Классификация тетрациклинов:

- **природные**: диметилхлортетрациклин, окситетрациклин и тетрациклин;
- **полусинтетические**: доксициклин.

Антимикробная активность

Тетрациклины обладают широким спектром антимикробного действия, охватывающим грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, некоторые простейшие (**табл. 21**). Критерии чувствительности микробов к тетрациклинам (МПК): чувствительные — 0,25—1 мг/л, устойчивые — ≥ 2—3 мг/л.

В результате многолетнего применения тетрациклинов у многих микроорганизмов, особенно госпитальных штаммов (стафилококков и грамотрицательных бактерий), сформировалась устойчивость к данным ЛС.

Грамположительные бактерии

К тетрациклинам чувствительны:

- *S. aureus, S. epidermidis, S. saprophyticus, S. pyogenes* — группа А;
- *S. pneumoniae, S. viridans;*
- анаэробные кокки;
- спорообразующие анаэробы — *B. anthracis, C. perfringens, C. tetani; A. israelii; L. monocytogenes;*
- другие микроорганизмы.

Доксициклин характеризуется несколько более высокой антистафилококковой активностью. К его действию чувствительны некоторые устойчивые к природным тетрациклинам штаммы этих микроорганизмов.

Грамотрицательные бактерии

Среди энтеробактерий **чувствительны** к тетрациклинам многие штаммы: *E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Yersinia* spp., включая *Y. pestis, C. jejuni, C. fetus* и *H. pylori.*

H. influenzae, H. ducreyi, M. catarrhalis, бета-лактамазообразующие штаммы *N. gonorrhoeae* **умеренно чувствительны** к тетрациклинам.

Таблица 21. Антимикробная активность тетрациклина и доксициклина

Микроорганизмы	Тетрациклин	Доксициклин
Грамположительные аэробные микроорганизмы		
A. israelii	++	++
C. jeikeium	-	-
Enterococcus spp.	-	-
L. monocytogenes	-	+
S. aureus (MRSA)	-	-
S. aureus (MSSA)	+	+
S. epidermidis	+	+
S. pneumoniae	+++	+++
S. viridans	++	++
Грамотрицательные аэробные бактерии		
Aeromonas spp.	±	±
B. cepacia	+	+
Chlamydia spp.	+	+
E. coli	+	+
H. influenzae	+	+
Klebsiella spp.	±	±
Legionella spp.	+	+
M. catarrhalis	++	++
M. pneumoniae	+	+
N. gonorrhoeae	++	+++
N. meningitidis	++	+++
P. aeruginosa	-	-
S. maltophilia	+	+
Salmonella spp.	+	+
Shigella spp.	+	+
Y. enterocolitica	+	+
Анаэробные микроорганизмы		
B. fragilis	+	+
C. difficile	++	++
Clostridium spp.	++	++
P. melaninogenica	++	++
Peptostreptococcus spp.	+	++

+ — слабочувствительные; ++ — чувствительные; +++ — высокочувствительные.

B. pseudomallei, S. maltophilia, Acinetobacter spp. чувствительны только к полусинтетическим тетрациклинам (доксициклину); природные ЛС на них не действуют.

К доксициклину чувствительны *Bartonella (Rochalimea)* spp. Для представителей группы *B. fragilis* характерна гетерогенная чувствительность к тетрациклинам. Среди них выделяются штаммы, на которые терапевтические концентрации комбинации гентамицина с доксициклином действуют синергидно. К тетрациклинам также чувствительны другие бактероиды — *Prevotella spp., P. aknes, Fusobacterium spp.*

Другие микроорганизмы

Многие внутриклеточно расположенные возбудители (хламидии, уреаплазма) также чувствительны к тетрациклинам. В отношении хламидий тетрациклин превосходит по активности доксициклин: МПК составляют соответственно 0,008 и 0,01—0,06 мг/л. *M. pneumoniae, M. hominis* обычно чувствительны к тетрациклинам, однако в последние годы появились данные о выделении штаммов *M. hominis*, устойчивых к этой группе антибиотиков.

Значение МПК тетрациклинов для трепонем составляет 0,2 мг/л, т.е. находится в пределах терапевтических концентраций антибиотика. К тетрациклинам чувствительны также *Leptospirae* spp., *B. burgdorferi*.

Практическое значение представляет активность тетрациклинов в отношении *Rickettsia* и *Coxiella* spp. — возбудителей тяжело протекающих инфекций: эпидемический тиф *(R. prowazekii*), пятнистая лихорадка Скалистых гор (*R. rickettsii*), лихорадка с клиникой тяжелой пневмонии и эндокардита у пациентов с иммунодефицитом (*C. burnetti*).

Тетрациклины проявляют высокую активность в отношении возбудителей особо опасных инфекций (*F. tularensis, Y. pestis* и др.).

Активность тетрациклинов в отношении *M. tuberculosis* низкая и не имеет клинического значения. В то же время они проявляют активность в отношении атипичных микобактерий *(M. fortuitum* — МПК доксициклина ≤ 0,1 мг/л). При лечении нетуберкулезных микобактериозов описано развитие устойчивости микобактерий к тетрациклинам.

Имеются данные об активности тетрациклинов в отношении малярийного плазмодия, *T. gondii, T. vaginalis, E. histolytica*

(в отношении двух последних доксициклин в силу большей липофильности и лучшего проникновения в клетку паразитов более активен, чем природные тетрациклины).

В настоящее время в клиническую медицину внедряются новые полусинтетические тетрациклины, производные миноциклина — глицилциклины. Они активны в отношении большинства устойчивых к другим тетрациклинам штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Обладают высокой активностью в отношении MRSA, тетрациклиноустойчивых и устойчивых к бензилпенициллину штаммов — *S. pneumoniae*, энтерококков, энтеробактерий, бактероидов и др.

Резистентность

В больницах частота выделения устойчивых стафилококков превышает 40%, причем она сохраняется даже при снижении потребления тетрациклинов. Среди устойчивых стафилококков преобладают мультирезистентные штаммы, устойчивые одновременно к трем и более антибиотикам. При внебольничных инфекциях процент выделения устойчивых к тетрациклинам *Staphylococcus spp.* обычно не превышает 8—10%.

Процент тетрациклиноустойчивых штаммов среди *S. pyogenes* (группа А) составляет 35% и более (но снижается при уменьшении потребления антибиотиков ~ 10%), среди бета-гемолитических стрептококков группы В — 60—75%, а среди групп С, G, F — 70% и более.

Устойчивые к тетрациклинам пневмококки обнаруживаются более чем в 13% случаев. Выделены пневмококки с устойчивостью к двум (тетрациклину и хлорамфениколу, бензилпенициллину и тетрациклинам) и более антибиотикам.

Распространение тетрациклиноустойчивости коснулось и грамположительных анаэробных бактерий (*C. perfringens* — до 40%, *C. tetani* — 100%).

Среди грамположительных анаэробных кокков, *Propionibacterium, Bifidobacterium*, *Lactobacillus spp.* также выделены штаммы, устойчивые к тетрациклинам. Чувствительность *Peptococcus* и *Peptostreptococcus* к доксициклину сохраняется.

Резистентность к тетрациклинам широко распространена среди грамотрицательных бактерий. Часто наблюдается множественная резистентность к нескольким антибиотикам. Она является трансферабельной и переносится плазмидами или транспозонами.

В больницах тетрациклиноустойчивые штаммы энтеробактерий обнаруживаются среди *E. coli, Klebsiella, Enterobacter spp.* с частотой 60%; среди *Proteus* и *Serratia spp.* — 90—97%. Частота выделения (из фекалий) штаммов *E. coli* с высоким уровнем устойчивости меньше в случаях лечения доксициклином, чем тетрациклином.

Устойчивость шигелл к тетрациклинам составляет до 25%. Она носит множественный характер и включает от двух до шести маркеров резистентности в одном штамме с возрастанием частоты обнаружения устойчивых штаммов *S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* до 69%. Аналогичные показатели характерны для сальмонелл и холерных вибрионов.

Устойчивые к тетрациклинам штаммы выявлены и среди других микробных видов: *N. meningitidis, N. gonorrhoeae* и др.

Частота выделения тетрациклиноустойчивых штаммов *H. influenzae* колеблется от 2—6 до 50% и более. Резистентность передается плазмидами и является, как правило, множественной. С меньшей частотой обнаруживаются тетрациклиноустойчивые штаммы среди *M. catarrhalis* (устойчивость является нетрансферабельной).

Механизм действия

Тетрациклины обладают бактериостатическим действием, подавляют синтез белка в бактериальной клетке на уровне 30S рибосомы.

Фармакокинетика

При приеме внутрь биодоступность доксициклина выше, чем тетрациклина. Тетрациклины хорошо распределяются в тканях

Таблица 22. Фармакокинетика тетрациклинов

ЛС	Доза, мг	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	F, %	СВ, %	Vd, мл/кг	ВМ, %
Доксициклин								
внутрь	200	3,0	2—3	14—18	93	90		42
в/в	200	5—10					50	
Тетрациклин	500	3,5	1—3	5—8	70	24—65	108	60

и жидкостях организма (доксициклин, обладающий более высокой липофильностью, превосходит по этому показателю тетрациклин). Выделяются из организма с мочой и фекалиями.

Основные фармакокинетические параметры тетрациклинов представлены в **таблице 22**.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Чума (неосложненная бубонная форма).
- Туляремия.
- Бруцеллез.
- Сибирская язва.
- Холера.
- Риккетсиозы (сыпной, возвратный тиф, пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.).
- Коксиеллез (Q-лихорадка).
- Хламидиозы (трахома; цервицит, уретрит).
- Лептоспироз.
- Боррелиоз.
- Гинекологические инфекции (аднексит, сальпингоофорит) — только доксициклин.
- Инфекции, передаваемые половым путем (сифилис, гонорея; венерическая лимфогранулема, урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз).
- Флегмоны, абсцессы, мастит, угревая сыпь, фурункулез, трофические язвы (местно).
- Инфекции после укуса животных.
- Геликобактериоз (в схемах комплексной терапии) — только тетрациклин.
- Актиномикоз.
- Кишечные инфекции (обусловленные *C. jejuni; C. fetus*).
- Диарея путешественников.
- Микобактериозы (вызываемые *M. avium/intracellulare complex* и *M. fortuitum*).
- Конъюнктивит, блефарит, язвы роговицы и другие заболевания глаз (местно).
- Профилактика малярии.
- Внебольничные инфекции дыхательных путей (пневмония, бронхит) — только доксициклин как альтернативное ЛС (при аллергии к бета-лактамам).

В последние годы тетрациклины значительно утратили свою роль в качестве ЛС выбора в связи с распространением устойчивых возбудителей (перекрестной для всей группы), узким терапевтическим индексом и созданием новых антимикробных ЛС, превосходящих их по эффективности и безопасности (бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны и др.). Как ЛС выбора их используют при инфекциях, передаваемых половым путем, некоторых формах инфекций верхних и нижних дыхательных путей, неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, особо опасных инфекциях, у пациентов с гиперчувствительностью к бета-лактамам и ЛС других групп.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (перекрестная).
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Применение у детей (до восьми лет).
- Печеночно-почечная недостаточность (за исключением доксициклина).

Взаимодействия

Снижают всасывание **тетрациклинов:**

- одновременный прием с пищей;
- катионы магния, алюминия, кальция, железа.

Тетрациклины **усиливают**:
- антикоагулянтный эффект варфарина, периферических миорелаксантов;
- гипогликемическое действие противодиабетических ЛС, производных сульфонилмочевины;

Тетрациклины **ослабляют** действие оральных контрацептивов.

Карбамазепин, барбитураты, фенитоин усиливают метаболизм доксициклина в печени, снижают его концентрацию в крови.

Метоксифурановые анестетики могут способствовать проявлениям нефротоксичности тетрациклинов;

При одновременном назначении с **витамином А** возможно развитие синдрома псевдоопухоли мозга;

Одновременное применение тетрациклинов **с диуретиками**:
- повышает уровень мочевины в крови;
- усиливает проявления токсического действия циклоспорина и др.

Побочные эффекты

В большинстве случаев переносимость тетрациклинов хорошая. Развитие осложнений, частота их возникновения и тяжесть проявлений часто зависят от:
- нарушения режимов применения;
- величины назначаемых доз тетрациклинов;
- длительности лечения;
- использования ЛС с истекшим сроком годности;
- назначения больным с факторами риска.

Расстройства со стороны ЖКТ:
- снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в подложечной области, редко — диарея (обусловлена прямым раздражающим действием тетрациклинов на слизистую кишечника или изменениями нормальной кишечной микрофлоры, колонизация *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* при назначении для деконтаминации кишечника);
- колит (чаще стафилококковый или вызванный *C. difficile*);
- раздражение слизистой оболочки рта (язвенный или везикулярный стоматит с болезненностью и образованием пузырьков на слизистой щек; отечностью, гипертрофией сосочков языка, его потемнением, отечностью глотки).

Частота возникновения реакций со стороны ЖКТ при лечении доксициклином ниже, чем при назначении тетрациклина. Одновременный прием пищи уменьшает частоту этих расстройств, но существенно снижает всасывание тетрациклинов.

Суперинфекция грибами *Candida* носоглотки; фунгиемия *Candida* у ослабленных больных.

Накопление тетрациклинов в костях скелета плода, у детей до восьми лет, проявляющееся в замедлении линейного роста костей, отложении тетрациклинов в дентине и эмали зубов, в гипоплазии зубной эмали, изменении цвета, возрастании частоты кариеса.

Нарушение белкового метаболизма (возрастание азотемии у больных с почечной недостаточностью).

Реакции гиперчувствительности (перекрестные ко всем тетрациклинам): кожные высыпания, дерматит, гиперегическое воспаление слизистых оболочек; отек Квинке, крапивница; в очень редких случаях — анафилактический шок. Аллергические реакции наблюдаются в 0—4% случаях применения тетрациклинов, с меньшей частотой при лечении доксициклином.

Фотосенсибилизация (отек кожи, сыпь, дерматит при действии солнечных лучей) может сочетаться с поражением ногтей. В период лечения нельзя подвергаться воздействию солнечных лучей.

Реакции со стороны ЦНС:
- головная боль;
- головокружение;
- повышение внутричерепного давления (рвота, раздражительность, у грудных детей — напряжение и выпячивание родничка, у взрослых — головная боль, расплывчатое очертание предметов).

Аноректальный или гениторектальный синдром с явлениями проктита, вульвовагинита, с болезненной дефекацией и тенезмами.

Гепатотоксичность и нефротоксичность. Для предупреждения витаминной недостаточности, обусловленной дисбиотическими изменениями нормальной микрофлоры, одновременно с тетрациклином назначают витамины группы В, фунгицидные ЛС.

Литература

1. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., "Боргес", 2002.*
2. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. Справочное руководство для врачей; Р-врач серия "Нозология". М., "Ремедиум", 2001.*
3. *Яковлев С.В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. Изд. 2-е, переработанное. М., "Ньюдиамед", 1997.*
4. *Amendola M.A., Spera T.D. Doxycyline-induced esophagitis. JAMA, 1985; 253: 1009—12.*
5. *Bennett W.M. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. 3rd ed, USA, 1994.*
6. *Center for Disease Control. 1993, Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 1993, M. M. W. R. 42 (RR-14), 1—102.*
7. *Medical Letter. The choice antibacterial drugs. Bacterial resistance to tetracycline. Med Lett Drugs therapy, 1996; 38: 25—38.*

Хинолоны и фторхинолоны

Указатель описаний ЛС

Фторхинолоны (новые)
Алатрофлоксацин*
Гатифлоксацин*
Гемифлоксацин*
Грепафлоксацин*
Клинафлоксацин*
Левофлоксацин 802
Таваник *894*
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*
Ситафлоксацин*
Спарфлоксацин*
Спарфло *876*
Тровафлоксацин*
Циноксацин**

Фторхинолоны (ранние)
Ломефлоксацин 807
Норфлоксацин 839
Норбактин *838*
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*
Пефлоксацин 850
Абактал *699*
Руфлоксацин*
Темафлоксацин*
Тосуфлоксацин*
Флероксацин*
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*
Эноксацин

Хинолоны
Налидиксовая кислота 827
Оксолиновая кислота 842
Пипемидовая кислота 851

Антимикробные ЛС группы хинолонов содержат большое число веществ, являющихся производными нафтиридина и хинолина (в том числе налидиксовую кислоту, оксолиновую кислоту, пипемидовую кислоту, циноксацин). Их фармакокинетика отличается низкими концентрациями ЛС в сыворотке крови, плохим проникновением в органы, ткани и клетки макроорганизма (высокие концентрации ЛС обнаружены только в моче и содержимом кишечника). Отмечается быстрое развитие резистентности микроорганизмов к хинолонам. С учетом этих свойств хинолоны нашли достаточно ограниченное применение, в основном при лечении инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций.

Фторхинолоны, синтезированные путем введения в молекулу хинолона нафтиридина одного, двух или трех атомов фтора, по своим свойствам принципиально отличаются от не фторированных соединений. Благодаря широкому антимикробному спектру действия, высокой биодоступности при приеме внутрь, хорошим фармакокинетическим свойствам и относительно низкой токсичности, фторхинолоны широко применяются при лечении бактериальных инфекций различной локализации.

В последние годы появилась новая группа фторхинолонов (грепафлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, тровафлоксацин и др.), отличительная особенность которых, наряду с высокой активностью в отношении многих грамотрицательных бактерий, является повышенная активность в отношении грамположительных микробов, атипичных микроорганизмов и анаэробов.

В связи с побочными эффектами, выявившимися после успешного проведения широких межнациональных, многоцентровых (в большинстве случаев контролируемых) испытаний, некоторые ЛС (темафлоксацин, клинафлоксацин, грепафлоксацин, тровафлоксацин) были отозваны фирмами-производителями с фармацевтического рынка или получили существенные ограничения на применение.

Антимикробная активность

Преимущественная активность фторхинолонов проявляется в отношении грамотрицательных бактерий (**табл. 23**). Активность большинства фторхинолонов (кроме новых препаратов) в отношении грамположительных микроорганизмов менее выражена, чем в отношении грамотрицательных. Большинство анаэробов (*Clostridium spp., Bacteroides spp.*, за исключением *B. urealyticus*) резистентны или умеренно чувствительны к фторхинолонам, за исключением моксифлоксацина (**табл. 23**).

Таблица 23. Чувствительность микроорганизмов к фторхинолонам

Чувствительные (МПК ≤ 4 мг/л)			Устойчивые (МПК > 4—32 мг/л)	Высокоустойчивые (МПК > 32 мг/л)
Грамотрицательные микроорганизмы				
Acinetobacter spp.	*Gardnerella spp.*	*Proteus spp.*	*Bacteroides spp.**	
Bordetella spp.	*H. ducreyi*	*Providencia spp.*		
Brucella spp.	*H. influenzae*	*Pseudomonas spp.*		
Campylobacter spp.	*Klebsiella spp.*	*Salmonella spp.*		
Citrobacter spp.	*Legionella spp.*	*Serratia spp.*		
E. aerogenes	*M. catarrhalis*	*Shigella spp*		
E. cloacae	*N. gonorrhoeae*	*V. cholerae*		
E. coli	*N. meningitidis*	*Yersinia spp.*		
*Fusobacterium spp.**	*P. aeruginosa*			
Грамположительные микроорганизмы				
*Clostridium spp.**	*Mycobacterium spp.***	*Streptococcus spp.**	*C. difficile**	
Enterococcus spp.	*S. pneumoniae*		*Clostridium spp.**	
Listeria spp.	*Staphylococcus spp.*			
Другие				
Chlamydia spp.	*Mycoplasma spp.*			Вирусы
				Грибы
				Простейшие
				Treponema spp.

* Анаэробные бактерии.
** Главным образом, группы avium-intracellularae.

Механизм действия

Механизм действия фторхинолонов на микробную клетку отличается от действия других антимикробных ЛС. Независимо от наличия или отсутствия атома фтора, все химические соединения класса хинолонов обладают единым механизмом действия — ингибирование ключевого фермента бактерий — ДНК-гиразы (топоизомеразы II), — определяющего процесс биосинтеза ДНК и деления клетки. На основании единого механизма антимикробного действия хинолоны и фторхинолоны получили обобщенное название "ингибиторы ДНК-гиразы". Некоторые фторхинолоны ингибируют топоизомеразу IV.

Фторхинолоны имеют достаточно выраженный **постантибиотический эффект** — продолжение антимикробного действия после удаления ЛС из среды. Длительность постантибиотического эффекта зависит от вида микроорганизма и величины ранее действовавшей концентрации.

Резистентность бактерий к фторхинолонам развивается относительно медленно: одиночные мутации, вследствие которых бактерии становятся устойчивыми к фторхинолонам, возникают нечасто (10^{-11}—10^{-9}); у некоторых штаммов частота мутаций составляет 10^{-7}. При отсутствии контакта ЛС с микробной клеткой спонтанные мутанты нередко вновь становятся чувствительными.

Фармакокинетика

Все фторхинолоны быстро всасываются в ЖКТ (T_{max} составляет 1—3 ч), при этом прием пищи несколько замедляет всасывание препаратов, но не влияет на полноту всасывания. Фторхинолоны достаточно долго циркулируют в организме людей (для большинства препаратов $T_{1/2}$ составляет 5—10 ч), что позволяет назначать их два раза в сутки. У некоторых фторхинолонов (спарфлоксацина, руфлоксацина, моксифлоксацина) $T_{1/2}$ в крови значительно больше, в связи с чем возможно их применение один раз в сутки и реже. Все фторхинолоны метаболизируют в организме, ряд метаболитов обладает некоторой антимикробной активностью (**табл. 24**).

Таблица 24. Антимикробная активность фторхинолонов

Микроорганизмы	Левофлоксацин	Ломефлоксацин	Моксифлоксацин	Норфлоксацин	Офлоксацин	Пефлоксацин	Спарфлоксацин	Ципрофлоксацин
Грамотрицательные микроорганизмы								
Acinetobacter spp.	—	++	—	++	+	++		++
C. freundii	+	++	+++	++	++	++		+++
C. jejuni	+	++		++	++	++		++
E. aerogenes		++	+++	++	++	++	++	+++
E. cloacae	++	++	+++	++	++	++		++
E. coli	++	++	+++	++	++	+++	++ +	++
H. influenzae	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++
K. pneumoniae	++	+++	++	++	++	++	++	+++
Legionella spp.	++	+++	+++	++	++	++	++	++
M. catarrhalis	+++	++	++	++	++	++	+++	+++
M. morganii	++	++	++	+++	++	++		+++
N. gonorrhoeae	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
N. meningitidis	+++	+++	+++	+++	+++	+++		+++
P. aeruginosa	+	+	+	++	+	+	+	++
P. mirabilis	++	++	++	++	++	++		++
P. rettgeri	+	++	++	++	++	++		++
Pseudomonas spp.		+		+	++	+	++	++
P. stuartii	+	++		++	++	+		++
P. vulgaris	+	++	++	+++	+++	++		+++
Salmonella spp.	+	++	++	++	++	++	+++	++
Shigella spp.	+++	++	+++	++	++	++	+++	++
S. marcescens	+	++	++	++	++	++	++	++
S. typhi		+++		++	++	++	+++	++
Y. enterocolitica	+++	+++	+++	++	+++	++		+++
Грамположительные микроорганизмы								
S. aureus	++	++	++	++	++	++	++	++
Стрептококки групп A,C		+		+	++	—		++
S. pneumoniae	+	+	++	+	++	+	++	++
Альфа- и негемолитические стрептококки		—		+	+	—	++	+
Энтерококки	—	—	+	+	+	++	++	+
Микобактерии								
M. tuberculosis	—	+	++	++	++	+	+++	++
M. avium—intracellularae	—	+	+	+	+	+	++	+
Анаэробы								
B. fragilis	+	—	++	—	+	—	+	+
B. melaninogenicus		+		—	++	—		+
B. urealyticus		++		++	++	+++		+++
Clostridium spp.	+	—	++	—	+	—	++	+
Fusobacterium spp.	+	+	++	—	+	—	+	+
Peptococcus spp.		+		+	+	+		+
Peptostreptococcus spp.	+	+	++	+	++	+	++	+
Хламидии и микоплазмы								
C. trachomatis	++	++	++		++		+++	++
C. pneumoniae	++	++	++		++		+++	+
M. pneumoniae	++	+	++		++		++	++
M. hominis		+	+++		++		+++	++
U. urealyticum		+	++		++		++	+

"+++"— высокочувствительные (МПК < 0,1 мг/л); "++" — чувствительные (МПК от 0,1 до 2 мг/л); "+" —слабочувствительные (МПК 2—8 мг/л); "–" — устойчивые (МПК > 8 мг/л).

Таблица 25. Фармакокинетические параметры фторхинолонов

ЛС	Доза, мг	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	F, %	СВ, %	V_d, л/кг	ВМ, %	ВЖ, %
Левофлоксацин	500	5,2 —6,2	1,2—1,3	7,0—7,4	100	30—40	1,3—1,6	70—76	
Ломефлоксацин	400	3,0—5,2	0,5—2	6,5—7,8	95—100	21	1,5—2,1	70—80	9
Моксифлоксацин	400	2,5—4,9	0,9—2,0	9,3—15,6	86—89	40	3,1—3,3	13—23	
Норфлоксацин	400	1,4—1,8	1—3	3,3—5,5	35—40	14		30—40	28
Офлоксацин	400	3,5—5,3	1,1—1,4	5—7	95—100	25	1,2—1,4	80—90	4
Пефлоксацин	400	3,8—4,1	1,5	6—14	90—100	20—30	1,1—1,7	60	
Спарфлоксацин	400	1,2—1,6	2,7—6	18—20	60	44	1,6—1,9	10—15	
Ципрофлоксацин	500	2,0—2,9	1—1,5	3—5	60—80	40	2,5—3,5	40—60	17—30

Фторхинолоны распределяются:

- в ткани ЖКТ, мочеполовых и дыхательных путей, легкие, почки, синовиальную жидкость (концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным);
- в мокроту, кожу, мышцы, матку, воспалительную жидкость и слюну (концентрация фторхинолонов — 50—150% по отношению к сывороточным);
- в СМЖ, жир и ткани глаза (концентрация — менее 50% по отношению к сывороточным);
- в различные клетки: полиморфноядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги (концентрации в 2—12 раз превышают внеклеточные концентрации, что имеет важное значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микроорганизмов).

Фторхинолоны выводятся почками, внепочечными механизмами (биотрансформация в печени, экскреция с желчью, выведение с фекалиями и др.).

Выведение фторхинолонов почками происходит различными механизмами: наряду с клубочковой фильтрацией, некоторые ЛС (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин, эноксацин) активно секретируются в канальцах почек, а другие (пефлоксацин, спарфлоксацин) подвергаются канальцевой реабсорбции. При экскреции фторхинолонов почками в моче создаются высокие концентрации, достаточные для подавления чувствительной к ним микрофлоры в течение длительного времени.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Инфекции мочевыводящих путей.
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Кишечные инфекции.
- Инфекции дыхательных путей.
- Хирургические инфекции.
- Гинекологические инфекции.
- септицемия, бактериемия.
- Инфекции центральной нервной системы.
- Инфекции у пациентов с нейтропенией.
- Туберкулез и другие микобактериозы.
- Профилактика других инфекций (эндокардит, лепра, офтальмологические инфекции и др.).

Основное клиническое значение фторхинолонов определяется их эффективностью при инфекциях, вызванных в первую очередь грамотрицательными и некоторыми грамположительными микроорганизмами и бактериями с внутриклеточной локализацией.

Клиническая эффективность новых фторхинолонов (спарфлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), которые сохраняют высокую активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, превосходит эффективность ранних фторхинолонов при инфекциях, вызванных следующими микроорганизмами:

- грамположительными микроорганизмами (включая *S. pneumoniae*), резистентными к другим ЛС (в связи с чем они в основном позиционируются как ЛС для лечения инфекций дыхательных путей, т. н. респираторные фторхинолоны);

- атипичными микроорганизмами и анаэробами.

Большинство новых фторхинолонов имеет более длительный период полувыведения по сравнению с ранними фторхинолонами, в связи с чем они могут применяться один раз в сутки.

Важными **преимуществами** фторхинолонов являются:

- широкий антимикробный спектр, который позволяет проводить эффективную эмпирическую терапию при тяжелых формах генерализованной инфекции до постановки микробиологического диагноза;
- высокая биодоступность при приеме внутрь, которая позволяет применять ЛС перорально при тяжелых, в том числе генерализованных, инфекциях.

Наряду с этим при особо тяжелых заболеваниях, инфекциях ЦНС, сепсисе и при невозможности применять ЛС внутрь назначают инъекционные лекарственные формы фторхинолонов, которые разработаны для некоторых препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). В настоящее время препараты, имеющие лекарственные формы для парентерального и перорального применения, успешно используют для последовательной (ступенчатой) терапии: после относительно короткого курса в/в введения переходят на прием препаратов внутрь (пероральные лекарственные формы обладают высокой биодоступностью). Ступенчатая терапия сопоставима по эффективности с парентеральной, но более удобна для пациентов и медперсонала, позволяет сократить сроки госпитализации и существенно снизить стоимость лечения.

Как **профилактическое средство** фторхинолоны применяются:

- при различных оперативных вмешательствах (преимущественно урологических) с высоким риском развития инфекций;
- при трансплантации костного мозга;
- при профилактике инфекций мочевыводящих путей;
- при эндоуретральных манипуляциях, перед операцией по поводу мочекаменной болезни;
- при подготовке к литотрипсии.

Имеются данные о том, что некоторые фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) эффективны в предупреждении послеоперационной (в том числе раневой) инфекции у больных, перенесших урологические, колоректальные, билиарные и гинекологические оперативные вмешательства. ЛС используются для профилактики рецидивов инфекции (при муковисцидозе, хронической инфекции мочевыводящих путей, нейтропении и др.).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Особенности применения

Беременность, кормление грудью

Фторхинолоны проникают через плаценту и выделяются с молоком, поэтому в период беременности и кормления грудью их применение не рекомендуется.

Возраст до 18 лет

Несмотря на ограничения применения фторхинолонов у детей, их назначали по жизненным показаниям (инфекции нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом; неэффективность предшествующей терапии при тяжелых формах бактериальных инфекций; инфекции, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов; септицемия; гнойный менингит; токсические формы шигеллеза и др.). Накопленный в мире опыт применения фторхинолонов в педиатрии (более 5000 детей) свидетельствует об их высокой эффективности и хорошей переносимости (побочные реакции были такими же, как у взрослых, и встречались с той же частотой). Артралгии наблюдались у детей, получавших фторхинолоны, в 0,4—1,3% случаев. Тем не менее, фторхинолоны не следует широко применять в педиатрии

за исключением случаев тяжелых, угрожающих жизни инфекций при отсутствии альтернативных ЛС.

Гериатрия
Снижение функции почек и метаболической активности у лиц пожилого возраста может потребовать коррекции дозы фторхинолонов.

Нарушение функции почек
Коррекция дозы фторхинолонов может потребоваться для ЛС, которые элиминируют главным образом путем почечной экскреции (офлоксацин, ломефлоксацин), особенно при тяжелой почечной недостаточности. Для других фторхинолонов, элиминирующих почечными и внепочечными путями, изменения фармакокинетики при нарушении функции почек занимают промежуточное положение. При тяжелой почечной недостаточности гемодиализ и перитонеальный диализ или не влияют, или оказывают незначительное действие на фармакокинетические параметры фторхинолонов.

Нарушение функций печени
При циррозе печени отмечаются заметное снижение общего клиренса (более чем на 70%) и объема распределения, а также увеличение периода полуэлиминации пефлоксацина. При болезнях печени отмечены изменения фармакокинетики различной степени выраженности некоторых фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина, спарфлоксацина).

Муковисцидоз и другие заболевания
В сравнительных исследованиях показаны достаточно выраженные изменения ряда фармакокинетических параметров ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина у пациентов с муковисцидозом, по сравнению со здоровыми людьми.

Некоторые изменения фармакокинетики фторхинолонов выявлены при ряде других заболеваний (тяжелая травма, серьезные инфекции нижних дыхательных путей).

Взаимодействия

Нежелательные сочетания
- Антациды.
- Магнийсодержащие слабительные средства.
- Аминофиллин.
- Варфарин.
- Железа сульфат.
- Кофеин.
- Теофиллин.

Антацидные ЛС, содержащие алюминий и магний, существенно снижают всасывание фторхинолонов из ЖКТ. Относительная биодоступность ципрофлоксацина при одновременном применении антацидных ЛС составила 9,5%, офлоксацина — 30%, эноксацина — 27%, флероксацин — 69%, ломефлоксацина — 80%. Если интервал между приемом антацидов и фторхинолонов — 4 ч, влияние на всасывание незначительно.

Фторхинолоны могут оказывать влияние на метаболизм метилксантинов (теофиллина и кофеина). Наиболее выраженное действие оказывает эноксацин, угнетающий клиренс теофиллина на 45—75%, менее выраженное — ципрофлоксацин и пефлоксацин (снижение клиренса теофиллина на 18—32 и 18—31% соответственно). Другие фторхинолоны (офлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин) не взаимодействуют с теофиллином. Некоторые фторхинолоны влияют на метаболизм другого метилксантина — кофеина, при этом ЛС, снижающие метаболизм теофиллина, тормозят и биотрансформацию кофеина.

Комбинация фторхинолонов с другими антимикробными ЛС не приводит в большинстве случаев к существенным изменениям активности: обычно наблюдается аддитивный или индифферентный эффект; реже — синергидный или антагонистический, который был отмечен с ЛС, ингибирующими синтез белка или РНК (тетрациклин, хлорамфеникол). Возможно применение комбинаций фторхинолонов и следующих ЛС:

Аминогликозидов
Пенициллинов
Цефалоспоринов
Ванкомицина
Клиндамицина
Метронидазола
Эритромицина

Побочные эффекты

Фторхинолоны, как правило, хорошо переносятся пациентами как при приеме перорально, так и при парентеральном введении. Побочные реакции при применении фторхинолонов встречаются в основном со стороны ЖКТ (до 10%) и ЦНС (0,5—6%). Аллергические реакции, вызванные фторхинолонами, наблюдаются не более чем у 2% пациентов. Все фторхинолоны (в различной степени) в условиях избыточной инсоляции вызывают фототоксические реакции. Изменение печеночных тестов встречается не чаще, чем в 3% случаев. У некоторых новых фторхинолонов выявлен ряд тяжелых побочных реакций: фототоксичность, кардиотоксичность, гепатотоксичность, в связи с чем в предрегистрационных исследованиях новых ЛС особое внимание обращают на выявление этих эффектов.

Побочные эффекты, требующие внимания

- **ЦНС** (редко) — острый психоз, ажитация, спутанность сознания, галлюцинации, дрожание.
- **Реакции гиперчувствительности** (редко) — кожная сыпь, зуд, покраснение, одышка, отечность лица или шеи, васкулит.
- **Интерстициальный нефрит** (редко) — кровь в моче или мутная моча, повышенная температура, сыпь, отечность стоп или лодыжек.
- **Фотосенсибилизация** (редко).

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или продолжаются длительное время

- **ЦНС** (часто) — головокружение, головная боль, нервозность, сонливость, бессонница.
- **ЖКТ** (часто) — боль или неприятные ощущения в животе, диарея, тошнота или рвота.

Литература

1. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. М.: Биоинформ, 1995; 220 с.*
2. *Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М., Логата, 1998; 352 с.*
3. *Яковлев В.П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые бета-лактамы, монобактамы и хинолоны. Итоги науки и техники. М.: ВИНИТИ, 1992; 202 с.*
4. *Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов. Русский медицинский журнал, Антибактериальные препараты, 1997; 4 (21): 1405—1413.*
5. *Яковлев В.П., Яковлев С.В. Клиническая фармакология фторхинолонов. Обзор. Клинич. фармакология и терапия, 1994; 3 (2): 53—58.*
6. *Quinolone Antimicrobial Agents. 2nd ed. Eds. Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1993.*
7. *The New Generation of Quinolones. Eds. Siporin C., Heifetz C.L., Damaglia J.M. Marcel Dekker, 1990; 422 pp.*
8. *The Quinolones. 2nd ed., Ed. Andriole V.T. Acad. Press., 1998; 441 pp.*
9. *The Quinolones. Ed. Andriole V.T. Acad. Press, 1988.*

Полимиксины

Указатель описаний ЛС

Полимиксин В 856
Полимиксин М

В группу полимиксинов входят антибиотики, образуемые споровой палочкой *Bacillus polymyxa.*

Антимикробная активность

Полимиксины **активны** в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *P. aeruginosa*, множественноустойчивых штаммов энтеробактерий (эшерихий, клебсиелл, энтеробактеров, йерсиний, сальмонелл, шигелл), холерных вибрионов, *H. influenzae*, *B. pertussis.*

Устойчивы к этой группе антибиотиков: новые (бенгальские) штаммы *V. cholerae*, *V. El Tor, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, Brucella spp.*

Среди энтеробактерий проявляют резистентность *Proteus spp, Serratia spp.* Грамотрицательные неспорообразующие анаэробы (*Prevotella, Fusobacterium spp.*) умеренно чувствительны к полимиксинам; *B. fragilis* — устойчивы (**табл. 26**).

Механизм действия

На микробную клетку полимиксины действуют бактерицидно. Подобно катионным детергентам они нарушают осмотическую целостность клеточных мембран путем взаимодействия с липополисахаридами и фосфолипидами наружной мембраны. Они конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов. Нарушение клеточных барьеров приводит к выведению внутриклеточных компонентов клетки и ее гибели.

Таблица 26. Антимикробная активность полимиксинов

Микроорганизмы	МПК, мг/л	Антимикробная активность
E. aerogenes	0,4—4	++
E. coli	0,1—3	++
H. influenzae	0,1—0,5	++
K. pneumoniae	0,2—3	++
N. gonorrhoae	20—100 и более	-
N. meningitidis	5-10 и более	-
P. aeruginosa	0,1—1	++
Proteus spp.	100 и более	-
S. typhi	0,3—2	++
Salmonella spp.	0,1—2	++
Shigella spp.	0,1—3	++
Yersinia spp.	0,1—0,5	++

Резистентность к полимиксинам развивается редко, в связи с чем они сохраняют активность в отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.

Фармакокинетика

Полимиксины не всасываются при приеме внутрь, назначаются в/в, в/м, местно, в виде растворов, мазей, кремов, аэрозолей и др.

Полимиксин М применяют только внутрь и местно на пораженные участки кожи (парентеральное введение **не разрешено)**.

После однократного в/м введения 50 мг полимиксина В $T_{1/2}$ в крови этого ЛС составляет 6 ч; C_{max} в крови достигается в течение двух часов, причем значения максимальных концентраций в крови подвержены индивидуальным колебаниям в пределах от 1—2 до 8 мг/л с медленным снижением концентраций в течение 8—12 ч.

Полимиксины плохо проникают в ткани и жидкости организма, что объясняется большой величиной их молекулы. Не обнаруживаются в плевральной, синовиальной жидкостях; не проникают через ГЭБ. Распределяются в ткани почек, легких, печени. Диффундируют через плацентарный барьер и в концентрации 1 мг/кг обнаруживаются в тканях плода.

Полимиксины выводятся из организма почками путем клубочковой фильтрации. Выведение полимиксина В в начальной фазе замедлено (только 0,1% выделяется в течение первых 12 ч). Концентрации в моче колеблются от 20 до 100 мг/л. Всего с мочой выделяется около 67% полимиксина В, введенного в/м, и 75% — в/в.

При нарушении выделительной функции почек наблюдается кумуляция полимиксинов. В моче они обнаруживаются в течение 2—3 дней после окончания лечения.

Полимиксины не метаболизируются печенью и не экскретируются желчью. Предполагается, что часть не выведенных с мочой полимиксинов инактивируется ферментами нормальных тканей путем гидролиза.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Тяжелые инфекции, вызываемые *P. aeruginosa* или грамотрицательными множественными устойчивыми возбудителями.
- При непереносимости других антимикробных ЛС.
- При отсутствии эффекта лечения другими, менее токсичными антимикробными ЛС у пациентов с нарушенным иммунитетом и агранулоцитозом.
- Сепсис (ЛС второго ряда).

В связи с внедрением в последние два десятилетия в медицину менее токсичных антибиотиков (цефалоспорины III поколения, современные аминогликозиды, фторхинолоны и др.) полимиксины при лечении тяжелых инфекций заняли место ЛС второго ряда. Они применяются при лечении сепсиса, пиелонефрита и других инфекций, вызываемых множественно устойчивыми штаммами энтеробактерий и псевдомонад при отсутствии эффекта других антибиотиков, применяемых по этим показаниям.

Неудачи в лечении псевдомонадной инфекции полимиксинами чаще всего обусловлены неправильным бактериологическим диагнозом, выделением устойчивых к их действию возбудителей: *Stenotrophomonas, Burkholderia, Flavobacterium, Serratia, Enterococcus* и др.

Полимиксин В в высоких суточных дозах (400—800 мг) входит в состав схем для селективной деконтаминации при подготовке к операциям на толстой кишке, что обеспечивает быструю эрадикацию чувствительных к его действию аэробных возбудителей при сохранении анаэробных.

Полимиксин В применяется местно в комбинации с другими антибиотиками (бацитрацином, неомицином и др.) в виде мазей, кремов, растворов для орошения ран, аэрозолей, глазных капель и пр.

Преимущества местной лекарственной формы полимиксина В перед другими антимикробными ЛС обусловлены отсутствием развития устойчивости в процессе лечения и хорошей переносимостью даже

при длительном использовании и применении повторными курсами.

Полимиксин М широко применяется местно и внутрь. В лекарственных формах, аналогичных описанным для полимиксина В, назначается по тем же показаниям.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Миастения — опасность блокады нейромышечной проводимости (при обработке растворами послеоперационных ран).
- Кишечные инфекции.
- У новорожденных в связи с повышенной проницаемостью слизистой кишечника и возможностью проявления токсического действия противопоказано введение внутрь.

Предостережения

- Антимикробная активность полимиксинов пропорциональна токсичности, поэтому нельзя превышать дозы, рекомендуемые инструкцией.
- При появлении признаков нефротоксичности следует контролировать состояние функции почек каждые 3 дня. Необходимо мониторировать содержание полимиксинов в крови (не выше 2 мг/л).
- Пациентам, имевшим предшествующие заболевания почек, полимиксины назначают по модифицированным схемам при контроле лабораторных показателей, характеризующих выделительную функцию почек.
- Даже в рекомендованных дозах, рассчитанных на кг массы тела, возможна передозировка. Более точным является расчет доз полимиксинов по поверхности тела, что лучше коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации и объемом циркулирующей крови.

Особенности применения

Беременность, кормление грудью

Полимиксин В проходит через плаценту и может оказывать токсическое действие на плод, в том числе при применении в форме ушных капель; возможно также проявление его токсичности при кормлении грудью.

Педиатрия

У новорожденных в связи с повышенной проницаемостью слизистой кишечника и возможностью проявления токсического действия противопоказано введение внутрь.

Гериатрия

У пациентов пожилого возраста в связи с возрастным снижением выделительной функции почек может наблюдаться замедление выведения ЛС, а также возрастать риск развития нейро- и нефротоксических побочных эффектов.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек необходимо корректировать режим применения полимиксинов в связи с повышением риска развития побочных эффектов. При лечении следует контролировать экскреторную функцию (определение концентрации креатинина в сыворотке, в моче и др. — каждые 3 дня).

У пациентов **с почечной недостаточностью** в связи с кумуляцией ЛС схемы лечения модифицируются в зависимости от концентрации антибиотика в крови путем уменьшения доз или увеличения интервалов между введениями. Схемы лечения полимиксинами при почечной недостаточности приводятся в **таблице 27**.

У пациентов в состоянии анурии $T_{1/2}$ полимиксина В удлиняется до 2—3 дней и более, интервал между введениями увеличивается до 5—7 дней. В связи с диализуемостью ЛС рекомендуется вводить дополни-

Таблица 27. Режимы назначения полимиксина В при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (КК)	Режим назначения
≥ 80%	2,5—3 мг/кг/сут
30% от нормального	2,5 мг/кг/сут в 1-й день, 1—1,5 мг/кг в последующие дни
< 30% от нормального	2,5 мг/кг/сут в 1-й день, затем 1—1,5 мг/кг/сут каждые 2—3 дня
Анурия	2,5 мг/кг/сут в 1-й день, затем по 1 мг/кг/сут каждые 5—7 дней

тельно 1—2 мг/кг полимиксина В после каждого сеанса перитонеального диализа, проводимого дважды в неделю.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания

- Аминогликозиды.
- Ванкомицин.
- Амфотерицин В.
- Миорелаксанты.
- Анестетики.
- Нейротропные ЛС.

При одновременном приеме с аминогликозидами, ванкомицином, амфотерицином В повышается риск нейротоксичности; с миорелаксантами, анестетиками, нейротропными препаратами — риск апноэ.

Полимиксины проявляют **синергидное действие** с рифампицином в отношении *Serratia spp.*; с хлорамфениколом или ко-тримоксазолом — в отношении *P. aeruginosa*.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, требующие внимания
Почки (часто): протеинурия, гематурия, появление в моче цилиндров и крови.

Преимущественным осложнением при лечении полимиксинами является нефротоксичность. Она наблюдается у 20% пациентов и более. Развивается в течение первых 4 дней лечения. Первыми признаками осложнения являются повышение уровней мочевины и креатинина в крови. В результате прогрессивно нарастающих изменений функций почек возможно развитие острого канальцевого некроза.

Полимиксин В может проявлять нефротоксичность при дозе 3 мг/кг/ сут; в более низких дозах — при уже существующем поражении почек.

Применение полимиксинов в дозах, превышающих рекомендуемые, потенциально опасно в связи с возможным развитием острой почечной недостаточности, обусловленной канальцевым некрозом.

ЦНС:

- Головокружения, расстройство чувствительности, парестезии (особенно выраженные на лице); тошнота, рвота, мышечная слабость, периферические нейропатии.
- Спутанность сознания, психозы, судороги, атаксия (чаще возникают при передозировке ЛС или нарушении функции почек).
- Обратимая нейромышечная блокада (тяжесть зависит от дозы антибиотика).

Нейропатии возникают, как правило, в первые 4 дня лечения и исчезают после его прекращения. Нейротоксические реакции чаще развиваются при анемии в связи с большей чувствительностью пациентов с хроническими заболеваниями крови к действию токсических агентов.

Полимиксин В может всасываться с поврежденной поверхности слизистой оболочки, индуцируя осложнения в виде нарушения нейромышечной проводимости.

При применении ушных капель полимиксина В могут наблюдаться нейротоксические реакции, а также глухота (при длительном применении ушных капель, особенно у пациентов с перфорацией барабанной перепонки). Профилактика развития нейротоксичности в этом случае заключается в контроле сохранности барабанной перепонки и ограничении продолжительности лечения. Сыпи и лихорадка могут возникать и при интраназальном введении раствора полимиксина В.

Глухота

Реакции гиперчувствительности (при ингаляционной терапии): бронхоспазм, дистресс-синдром, аллергические высыпания, лихорадка.

Местные реакции: болезненность и инфильтраты на месте в/м введения, флебиты и перифлебиты при в/в инъекциях.

Передозировка

Симптомы: усиление выраженности нейротоксического или нефротоксического действия с симптомами парестезии, спутанности сознания, психических расстройств, острого канальцевого некроза.

Лечение: немедленная отмена ЛС, гемотрансфузия, возможен перитонеальный диализ; при симптомах нарастающей нейротоксичности — в/в введение раствора кальция хлорида, неостигмина, ИВЛ.

Сульфаниламиды

Указатель описаний ЛС

Мафенид
Салазодиметоксин
Салазопиридазин
Сульфагуанидин
Сульфадиазин 886
Сульфадиметоксин 887
Сульфадимидин 888
Сульфадоксин
Сульфакарбамид
Сульфален 889
Сульфаметоксазол
Сульфаметоксипиридазин
Сульфаметрол
Сульфамонометоксин
Сульфаниламид
Сульфапиридазин
Сульфасалазин
Сульфатиазол
Сульфацетамид 891
Сульфаэтидол
Фталилсульфапиридазин
Фталилсульфапиридазин
Фталилсульфатиазол

Сульфаниламиды — синтетические антимикробные ЛС, введенные в медицинскую практику более 60 лет назад. В настоящее время в связи с разработкой новых, более эффективных и безопасных антимикробных ЛС, а также высоким уровнем резистентности к сульфаниламидам, их клиническое значение снизилось. Однако до сих пор ЛС этой группы применяют при некоторых бактериальных и протозойных инфекциях. К достоинствам сульфаниламидов относятся экономическая доступность и стабильность при хранении, в том числе в условиях жаркого климата. На основе сульфаниламидов разработаны препараты (азокраски) для лечения неспецифического язвенного колита и ревматоидного артрита.

Классификация

Выделяют четыре основные группы сульфаниламидных препаратов (**табл. 28**).

- **Сульфаниламиды для системного применения** (при бактериальных и протозойных инфекциях).
- **Сульфаниламиды для местного применения (**при гнойных бактериальных инфекциях кожи и слизистых оболочек).
- **Сульфаниламиды**, плохо всасывающиеся из кишечника (при острых бактериальных кишечных инфекциях).
- **Салазосульфаниламиды**: применяются при неспецифическом язвенном колите и ревматоидном артрите, т.к. в результате их метаболизма в организме высвобождается сульфаниламидный компонент с антимикробной активностью.

С целью повышения активности сульфаниламидов разработаны комбинированные ЛС, включающие диаминопиримидины. В зависимости от скорости выведения из организма, сульфаниламиды подразделяются на четыре группы: короткого действия, средней продолжительности, длительного и сверхдлительного действия. В каждую из групп входят ЛС с разным периодом полуэлиминации. В настоящее время системные сульфаниламиды короткого и среднего действия постепенно исключаются из номенклатуры. В клинической практике оправдано применение только ЛС длительного и сверхдлительного действия.

Антимикробная активность

Сульфаниламиды обладают широким антимикробным спектром действия (**табл. 29**). Большинство сульфаниламидов влияет на грамотрицательные энтеробактерии

Таблица 28. Классификация сульфаниламидных лекарственных средств

ЛС короткого действия (T_s < 10 ч)	ЛС средней длительности действия (T_s 10—24 ч)	ЛС длительного действия (T_s 24—>48 ч)	ЛС сверхдлительного действия (T_s 65—120 ч)
ЛС для лечения бактериальных и протозойных инфекций			
Сульфадимидин	Сульфаметоксазол	Сульфадиметоксин	Сульфадоксин
Сульфакарбамид	Сульфадиазин	Сульфаметоксипиридазин	Сульфален
Сульфаниламид	Сульфаметрол	Сульфамонометоксин	
Сульфатиазол			
Сульфацетамид			
Сульфаэтидол			
ЛС для лечения гнойных бактериальных инфекций кожи и слизистых оболочек			
Мафенид (в виде ацетата, мазь)	Сульфадиазин серебра (мазь)	Сульфапиридазин натрия (р-р, глазные пленки)	—
Сульфатиазол серебра (мазь)			
Сульфацетамид натрия (р-р)			
ЛС для лечения острых бактериальных кишечных инфекций			
Сульфагуанидин	—	Фталилсульфапиридазин	—
Фталилсульфатиазол			
ЛС для лечения неспецифического язвенного колита и ревматоидного артрита			
Сульфасалазин	—	Салазодиметоксин	—
		Салазопиридазин	

Таблица 29. Антимикробная активность сульфаниламидов

Чувствительные (в т.ч. и высокочувствительные)*	Умеренно чувствительные*	Устойчивые
B. anthracis	Actinomyces spp.	Анаэробные кокки
Corynebacterium spp.	*B. mallei, B. pseudomallei*	Вирусы
E. coli	*Brucella spp.*	Патогенные грибы
Haemophilus spp.	*Chlamydia* (главным образом *C. trachomatis*)	Риккетсии
Neisseria spp.	*Clostridium spp.* (некоторые штаммы)	*Bacteroides spp.*
Nocardia spp.	*Klebsiella spp.*	*Borrelia*
Pasteurella (некоторые виды)	*L. monocytgenes*	*Leptospira*
Salmonella spp.	*M. leprae***	*Mycoplasma*
Shigella spp.	*Pasteurella* (некоторые виды)	*M. tuberculosis*
Staphylococcus spp.	*P. carinii*	*Treponema*
Streptococcus spp., в т.ч. *S. pneumoniae*	*P. malariae*	*P. aeruginosa*
V. cholerae	*Proteus spp.*	*Pseudomonas spp.*
	T. gondii	*Ureaplasma*
	S. viridans	

* Значительны колебания в степени чувствительности отдельных штаммов в пределах одного вида (регионально варьирующая чувствительность/устойчивость);
** К депо-сульфаниламидам.

(эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы), грамположительные кокки (кроме энтерококков и зеленящего стрептококка) и нейссерии. Сульфапиридазин и сульфамонометоксин дополнительно оказывают действие на хламидии, токсоплазмы, протей, нокардии и плазмодии малярии.

Вторичная резистентность к микроорганизмам развивается достаточно быстро.

Механизм действия

Сульфаниламиды характеризуются бактериостатическим типом действия. ЛС избирательно подавляют синтез дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот. Последняя необходима для синтеза ДНК и РНК. Для синтеза дигидрофолиевой кислоты микроорганизмы утилизируют парааминобензойную кислоту (ПАБК), которая при взаимодействии с дигидроптероиновой кислотой образует дигидрофолиевую кислоту. Сульфаниламиды ингибируют активность дигидроптероатсинтетазы (синтетазы дигидрофолиевой кислоты) — фермента, который катализирует этот процесс. Благодаря структурному сходству (общий параминобензойный фрагмент в молекуле) сульфаниламиды избирательно конкурируют с ПАБК. Клетка начинает утилизировать сульфаниламиды вместо ПАБК, в результате чего нарушается синтез дигидрофолиевой кислоты и подавляется синтез тетрагидрофолиевой кислоты. Избыток ПАБК и структурно сходные с ней соединения и биосубстраты, содержащие ПАБК или высвобождающие ее в процессе гидролиза в организме (новокаин, метионин, пептон, пуриновые и пиримидиновые основания, фолиевая кислота, продукты распада белка, гнойное отделяемое), являются антагонистами сульфаниламидов и в соответствующих концентрациях способны в свою очередь ингибировать активность сульфаниламидов. Некоторые сульфаниламиды (например, сульфамонометоксин) могут частично ингибировать и редуктазу тетрагидрофолиевой кислоты, что повышает их антимикробную активность. Сульфаниламиды не действуют на клетки макроорганизма, так как последний не синтезирует дигидрофолиевую кислоту, а получает извне с пищей фолиевую кислоту, которая в печени восстанавливается в дигидрофолиевую.

Механизм действия серебряных солей сульфаниламидов связан в первую очередь с действием ионов серебра, которые высвобождаются в процессе диссоциации серебряной соли в раневом отделяемом. Ионы серебра не конкурируют с ПАБК и при местном применении оказывают прямое бактерицидное действие. В отличие от истинных сульфаниламидов, гнойное отделяемое не снижает активности серебряных солей сульфаниламидов. Мафенид имеет структурное сходство с сульфаниламидами, но отличается от них механизмом действия: ПАБК и продукты распада гнойного отделяемого не ингибируют действия мафенида. В применяемых концентрациях (10%) мафенид оказывает бактерицидное действие, что позволяет успешно применять препарат для местной терапии при гнойной инфекции.

Резистентность

У чувствительных микроорганизмов быстро развивается резистентность к сульфаниламидам. Это бывает связано:

- со снижением чувствительности к сульфаниламидам ферментных систем бактерий, катализирующих синтез дигидрофолиевой кислоты;
- с избыточной продукцией ПАБК или фермента, утилизирующего ПАБК в процессе синтеза фолатов;
- с нарушением транспортных систем клеточной стенки бактерий, включая снижение проницаемости клеточной стенки для сульфаниламидов или феномен выброса.

Быстрота распространения устойчивых к сульфаниламидам клинических штаммов связана с механизмом плазмидной передачи резистентности.

Фармакокинетика

Сульфаниламиды системного действия хорошо **всасываются** при приеме внутрь (биодоступность в пределах 70—100%),

имеют большой объем распределения, хорошо **проникают** в ткани, биологические жидкости и в клетки макроорганизма, обеспечивая концентрации, близкие или превышающие сывороточные, **проходят** через гистогематические барьеры (гемато-энцефалический, плацентарный).

Сульфаниламиды в разной степени связываются белками плазмы, иногда до 80—90% и более.

Все сульфаниламиды **биотрансформируются** в печени с образованием неактивных метаболитов — в основном ацетильных производных или глюкуронидов (соединение с глюкуроновой кислотой); кроме того, в незначительных количествах образуются другие метаболиты. В зависимости от скорости ацетилирования сульфаниламидов пациенты разделяются на быстрые и медленные ацетиляторы.

Препараты системного действия **выводятся** в основном путем почечной экскреции, частично с желчью и фекалиями. Плохо растворимые сульфаниламиды обеспечивают очень высокие концентрации в содержимом кишечника (более 1000 мг/кг) и выводятся в основном с фекалиями.

Сульфаниламиды системного действия различаются по длительности циркуляции в организме, которая определяется величиной реабсорбции препаратов в почечных канальцах.

По скорости выведения различают четыре группы сульфаниламидов (**табл. 28, 30**).

- Группа I: **ЛС короткого действия**, практически не подвергаются обратному всасыванию, $T_{1/2}$ в крови составляет менее 10 ч. Частота приема — 4—6 раз в сутки.
- Группа II: **ЛС средней длительности действия**, реабсорбируются примерно на 50%, $T_{1/2}$ в крови — 10—24 ч. Частота приема — 2 раза в сутки (по специальным показаниям — 3—4 раза в сутки).
- Группа III: **ЛС длительного действия**, реабсорбируются в еще большей степени, $T_{1/2}$ в крови — 24—48 ч. Частота приема — 1 (иногда 2) раз в сутки.
- Группа IV: **ЛС сверхдлительного действия**, реабсорбируются на 90% и более, $T_{1/2}$ в крови — 65—120 (иногда до 200) ч. Частота приема — 1 раз в сутки или 1 раз в неделю.

Группы II, III, IV составляют депо-сульфаниламиды. В каждой из них есть препараты как системного, так и местного действия. Продленное действие депо-сульфаниламидов не связано с введением в лекарственную форму какого-либо депонирующего компонента — растворимые формы ЛС для парентерального введения в этом отношении не отличаются от нерастворимых, вводимых перорально.

Таблица 30. Фармакокинетика сульфаниламидов

ЛС	$T_{1/2}$, ч	СВ, %	ВМ,% (ч)	Растворимость в липидах, %	Ацетилирование, %	
					в крови	в моче
Сульфадиазин	17 (10—14)	17—56	42—55 (24)	26,4	5—15	15—46
Сульфадиметоксин	41 (25—67)	90—99	50 (48)	78,7	5—15	10—25
Сульфадимидин	7 (4—14)	75—86	27—37 (24)		15—50	40—80
Сульфадоксин	120 (78—200)	90	33 (8 сут)	60—80	5—10	30—60
Сульфален	65 (51—77)	33—48	12,7 (24)	60—80	< 1	45—77
Сульфаметоксазол	10 (8—13)	66	50 (24)	20,5	15	56—58
Сульфамонометоксин	30	65—92	50 (48—72)		5	50
Сульфаниламид	10 (9—11)	12—14	7	10,5	10—20	25—30
Сульфапиридазин	35 (19—55)	73—90	43—50 (48)	70,4	2—25	21—74
Сульфатиазол	3—4	55		15,6	20	25
Сульфацетамид	8 (6—12)	15—22	75—90 (24)	2,0	10	30
Сульфаэтидиол	7 (5—10)	95	75—90 (48)	6,2	5—10	5—15

Все сульфаниламиды (в наибольшей степени — короткой и средней длительности действия) подвергаются ацетилированию в слизистой оболочке ЖКТ, печени и почках. В результате образуются метаболиты (ацетильные производные), которые в кислой среде кристаллизуются и выпадают в осадок, раздражая слизистую оболочку кишечника и повреждая эпителий канальцев почек, что может привести к закупорке канальцев. Для уменьшения кристаллизации метаболитов данные ЛС следует запивать щелочным питьем.

Кроме того, все сульфаниламиды (в наибольшей степени — длительного и сверхдлительного действия) подвергаются процессу глюкуронидации в печени. Эти метаболиты в кислой среде в осадок не выпадают. Метаболизм сульфаниламидов в печени может нарушать глюкуронидацию других лекарств и эндогенных веществ (например, билирубина).

Экскреция сульфаниламидов короткой и средней продолжительности действия в неизмененной и ацетилированной форме осуществляется главным образом почками за счет клубочковой фильтрации. При клиренсе эндогенного креатинина менее 20 мл/мин эти ЛС применять нельзя. Сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия почти полностью реабсорбируются в почках, что является основной причиной их длительного нахождения в плазме крови. Экскреция сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия осуществляется главным образом печенью, в значительно меньшей степени — почками. При этом сульфален, сульфапиридазин и сульфадиметоксин в достаточно большой концентрации находятся в желчи в активном состоянии.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Инфекции желчевыводящих путей (сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфален) — только при невозможности применения других ЛС.
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (ЛС длительного и сверхдлительного действия) — только при невозможности применения других ЛС.
- Хламидийные инфекции, токсоплазмоз, инфекции, вызванные нокардиями и плазмодиями малярии (сульфапиридазин, сульфамонометоксин, сульфален).

ЛС, предназначенные для лечения кишечных инфекций, применяют при колиэнтерите и колите.

Салазосульфаниламиды применяют при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона (сульфасалазин, салазодиметоксин, салазопиридазин), а также при ревматоидном артрите.

В настоящее время клиническое значение сульфаниламидов в монотерапии ограничено, это связано с бактериостатическим типом действия, приобретенной резистентностью клинических штаммов бактерий и частотой нежелательных реакций, а для ЛС короткого действия — с необходимостью применять высокие дозы 4—6 раз в сутки.

Сульфаниламиды системного действия в настоящее время следует рассматривать как ЛС второго ряда, когда по тем или иным причинам невозможно назначить более эффективные препараты. Депо-сульфаниламиды удобны для применения (1 или 2 раза в сутки, в низких дозах) и могут использоваться при легких или среднетяжелых формах бактериальных заболеваний практически при любой локализации инфекции.

Препараты серебряных солей сульфаниламидов (сульфатиазол серебра, сульфадиазин серебра) и мафенид высокоэффективны при местном применении и показаны для лечения различных форм гнойной инфекции. Менее эффективны при местном применении мазевые формы сульфаниламидов системного действия (в частности на вазелиновой основе).

В **офтальмологической практике** при бактериальных конъюнктивитах применяются растворы натриевых солей сульфаниламидов короткого действия (сульфацетамид натрия) или пленки с депо-препаратом (сульфаметоксипиридазин натрия).

Салазосульфаниламиды показаны при

неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, ревматоидном артрите. Основное терапевтическое значение при этих заболеваниях имеет 5-амино-салициловая кислота, высвобождающаяся в процессе восстановительного расщепления салазосульфаниламидов. Сульфаниламиды частично дополняют ее действие, оказывая антимикробное и противовоспалительное действие.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Заболевания кроветворной системы.
- Нарушения функции почек, печени.
- Заболевания щитовидной железы.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Ранний детский возраст (до 3 мес).

Особенности применения

Беременность
ЛС проходят плацентарный барьер. Все сульфаниламиды по классификации FDA относятся к категории С и не рекомендуются для применения у беременных; на поздних сроках беременности могут вызвать у плода ядерную желтуху, поэтому не рекомендуется их применение и во время родов.

Кормление грудью
ЛС хорошо проникают в грудное молоко и могут вызвать у детей раннего возраста ядерную желтуху, а в случае дефицита глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы — гемолитическую анемию. При применении сульфаниламидов грудное вскармливание следует прекратить.

Педиатрия
ЛС противопоказаны детям до 3 мес. Риск побочных реакций у новорожденных и детей раннего возраста связан с вытеснением из связывания с белками плазмы билирубина, который может вызвать ядерную желтуху. Риск ядерной желтухи у новорожденных объясняется еще и тем, что концентрация ЛС в крови может быть повышена, т.к. ферментные системы печени еще не полностью сформированы.

Гериатрия
У пациентов пожилого возраста необходимо учитывать функциональную недостаточность почек и печени, что может повысить риск побочных реакций, особенно кожных и гематологических.

Нарушение функции почек
Замедляется выведение не только исходного сульфаниламидного препарата, но и его метаболитов, повышается риск побочных реакций, возможно развитие интерстициального нефрита и некроза почечных канальцев. При почечнокаменной болезни повышается риск развития кристаллурии, связанной с сульфаниламидным ЛС.

Нефротоксичность может проявиться при использовании сульфаниламидов короткой продолжительности действия (кроме уросульфана, так как он не подвергается ацетилированию).

Нарушение функции печени
Нарушается метаболизм сульфаниламидов, что может привести к повышению концентрации ЛС в крови и к побочным реакциям, связанным с передозировкой депо-сульфаниламидов.

Аллергические реакции
Аллергия к сульфаниламидам носит перекрестный характер в пределах данного класса веществ и родственных по структуре ЛС — фуросемида, тиазидных диуретиков, ингибиторов карбоангидразы, производных сульфанилмочевины. В группу риска входят также пациенты с различными аллергическими реакциями в анамнезе.

Заболевания кроветворной системы
Метгемоглобинемия чаще всего возникает у детей первого года жизни. При этом осложнении снижается кислородная емкость крови (возникает гипоксия, метаболический ацидоз).

Метгемоглобинемия и гемолитическая анемия могут возникнуть у пациентов с врожденными формами энзимопатий (де-

фиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы), особенно при одновременном приеме сульфаниламидов с некоторыми другими препаратами — парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, фурадонином, фуразолидоном, викасолом, хинидином).

Нарушения сердечно-сосудистой системы

С осторожностью следует назначать сульфаниламиды пациентам с декомпенсацией сердечной деятельности (нарушение выведения ЛС).

Взаимодействия

Нежелательные сочетания

- Антагонисты сульфаниламидов.
- Аскорбиновая кислота (высокие дозы).
- Гемато- , гепато- и нефротоксичные ЛС.
- НПВП, метотрексат, непрямые антикоагулянты, синтетические антидиабетические средства.
- Пероральные контрацептивы.
- Циклоспорин.

Применение с антагонистами сульфаниламидов (новокаин, анестезин, фолиевая кислота) снижает антимикробное действие сульфаниламидов.

Отрицательное взаимодействие возможно при совместном применении с препаратами, конкурирующими с сульфаниламидами за связывание с белками плазмы (НПВП, метотрексат, непрямые антикоагулянты, синтетические противодиабетические препараты).

При совместном применении с препаратами, угнетающими костно-мозговое кроветворение, возможно усиление лейкопении и тромбоцитопении, миелотоксическое и цитотоксическое действие; с ЛС, вызывающими гемолиз, — снижение свертываемости крови.

Сульфаниламиды могут подавлять метаболизм циклоспорина, снижая его концентрацию в крови и эффективность приживления трансплантата; одновременно возможно усиление нефротоксического эффекта.

При совместном применении с большими дозами аскорбиновой кислоты возрастает риск кристаллурии в связи с повышением кислотности мочи.

Не следует применять сульфаниламиды одновременно с эстрогенсодержащими пероральными контрацептивами: возможно ослабление контрацептивного действия и появление маточных кровотечений.

Комбинации сульфаниламидов

С целью расширения спектра действия и повышения эффективности сульфаниламиды можно комбинировать с другими бактериостатическими средствами.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, требующие внимания

- **Реакции гиперчувствительности** — кожные сыпи, зуд, экзантемы, крапивница. Редко — полиморфная буллезная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
- **Фотодерматоз.**
- **Гематологические** — эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, анемии, панцитопения, агранулоцитоз.
- **Гепатит, токсическая дистрофия печени.**
- При длительных курсах — вторичный микоз (чаще кандидоз).

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или долго продолжаются

- **ЖКТ:** анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе.
- **ЦНС:** головная боль, головокружение, вялость или эйфория, парестезии и гиперестезии, невриты, атаксия, депрессия.
- **Кристаллурия.**

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. — М: Ремедиум; 2001; 473.*
2. *Венгеров Ю.Я., Лазарева Л.Н., Кременчугская Ю.А. и соавт. Лечение генерали-*

зованных форм менингококковой инфекции сульфаленом-меглюмином. Терапевтич Архив, 1981; 4: 108—11.

3. *Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М: РЦ "Фармединфо"; 1998; 3: 277—98.*
4. *Куприянова Л.В. Лечение менингококковой инфекции сульфамонометоксином: Новые химиотерапевтические препараты. Сб. трудов ВНИХФИ. Вып 6; 1976; 129—31.*
5. *Падейская Е.Н. Антимикробные препараты в ряду производных сульфаниламида, диаминопиримидина, 5-нитроимидазола, ди-N-окиси хиноксалина. Русск. мед. журнал 1997; 5(21): 1414—24.*
6. *Падейская Е.Н., Полухина Л.М. Новые сульфаниламидные препараты длительного действия для лечения инфекционных заболеваний. М: Медицина; 1974; 136.*
7. *Падейская Е.Н., Полухина Л.М., Имшенецкая В.Ф. Депо-сульфаниламиды в терапии гнойных менингитов. Новые химиотерапевтические препараты. Сб. трудов ВНИХФИ. Вып 6; 1976; 119—28.*
8. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н., ред. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. М: "Боргес"; 2002; 384.*
9. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Вып. 9. М.; 2002; 1504.*
10. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М: Медицина; 1985; 463.*
11. *Яковлев С.В. Антимикробная химиотерапия. М: АО Фармарус; 1997; 188.*
12. *Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. М: Центр по биотехнологии, медицине и фармации; 2002; 126.*

Нитрофураны

Указатель описаний ЛС

Комбинированные ЛС с нитрофуранами
Нистатин/Нифурател

Нитрофураны
Нитрофурал 836
Нитрофурантоин 836
Нифурател 838
Нифуроксазид 838
Фуразидин 915
Фуразолидон 916
Хинифурил*

Нитрофураны составляют второй, предложенный после сульфаниламидов, класс синтетических антимикробных ЛС. Они характеризуются преимущественно антимикробной активностью. Некоторые представители этого класса обладают антипротозойным и противогрибковым действием. По клинической эффективности нитрофураны уступают большинству применяемых в настоящее время антимикробных ЛС, что в значительной степени связано с особенностями их фармакокинетики (ЛС не обеспечивают длительных терапевтических концентраций в органах и тканях). Важным достоинством нитрофуранов является медленное развитие устойчивости к ним клинических штаммов микроорганизмов. Нитрофураны сохраняют значение для медицинской практики в первую очередь как ЛС для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей и кишечных инфекций. Некоторые представители нитрофуранов используются как местные антисептики, однако их плохая растворимость существенно ограничивает разработку оптимальных лекарственных форм для местного применения.

Недостатком данных ЛС является их токсичность, поэтому нитрофураны назначаются в низких дозах. Их использование требует контроля переносимости и развития возможных побочных эффектов.

Нитрофураны сохраняют стабильность при длительном хранении и имеют низкую стоимость.

Антимикробная активность

Нитрофураны характеризуются широким антимикробным спектром действия, который включает грамотрицательные (*Enterobacteriaceae*) и грамположительные (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) бактерии, а также некоторые простейшие (*T. vaginalis, Giardia, Lamblia*).

Несмотря на это, при клиническом применении нитрофуранов учитываются их фармакокинетические свойства, и препараты назначаются исключительно при мочевых и кишечных инфекциях.

Механизм действия

Нитрофураны как акцепторы кислорода нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез ДНК (в меньшей степени — РНК) в микробной клетке. В процессе внутриклеточной трансформации (восстановление нитрогруппы под влиянием бактериальных флавопротеинов) образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое

действие. В зависимости от структуры соединения, концентрации и экспозиции ЛС оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие. Цитотоксическое действие нитрофуранов и нарушение ими клеточного дыхания обусловливает активность некоторых ЛС в высоких концентрациях (фуразолидон, нифурател) в отношении не только бактерий, но и простейших (лямблии, трихомонады, дизентерийная амеба).

По особенностям механизма антимикробного действия нитрофураны близки к антисептикам. В отличие от последних нитрофураны менее токсичны и могут применяться перорально для системного действия.

Резистентность к нитрофуранам развивается медленно, являясь перекрестной только в пределах данного класса химиотерапевтических веществ.

Фармакокинетика

Нитрофураны (за исключением нифуроксазида) достаточно хорошо всасываются из ЖКТ; биодоступность этих ЛС колеблется от 50 до 90—95%. Они не создают терапевтических концентраций в крови и тканях, так как быстро выводятся из организма, главным образом почками. Период полувыведения нитрофуранов находится в пределах 0,3—1 ч. Данные ЛС интенсивно метаболизируются в печени, частично в мышечной ткани и в стенке кишечника. Средства, метаболизирующиеся в организме в меньшей степени (нитрофурантоин, фуразидин), содержатся в моче в высоких концентрациях, обеспечивая бактерицидное действие в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Терапевтические концентрации в тканях почек при этом достигаются не всегда, что ограничивает эффективность нитрофуранов при пиелонефритах.

После приема внутрь ряд ЛС (нитрофурал, фуразолидон, нифуроксазид) создает высокие концентрации в содержимом кишечника.

Нитрофураны легко проникают через гистогематические барьеры (плацентарный, гематоликворный, гематоэнцефалический) и в грудное молоко.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Инфекции мочевыводящих путей: уретрит, цистит.
- Кишечные инфекции бактериальной этиологии: дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, паратиф, шигеллез, холера.
- Лямблиоз.
- Кишечный амебиаз.
- Местная гнойная инфекция (острая, неосложненная): инфицированные раны, конъюнктивит, отит.
- Трихомониаз: кольпит, уретрит.

ЛС системного действия (нитрофурантоин, фуразидин) применяют для лечения:

- инфекций мочевыводящих путей бактериальной этиологии, вызванных чувствительными к ЛС штаммами микроорганизмов;
- трихомонадной инфекции (трихомонадные кольпиты, уретриты), как правило, в сочетании с местным интравагинальным введением.

ЛС, создающие терапевтические концентрации в содержимом кишечника (фуразолидон, нифуроксазид, нифурател), применяют для лечения острых кишечных инфекций (дизентерии, сальмонеллеза, холеры и др.); лямблиоза и амебной дизентерии.

Растворы и порошки нитрофуранов (нитрофурал, хинифурил) применяют местно для лечения гнойной инфекции: инфицированных и ожоговых ран, конъюнктивитов, отитов, вагинитов, циститов (внутриполостное введение, спринцевания). Для местной терапии используют растворы и мазевые формы.

Профилактика инфекций

Нитрофураны применяют (внутрь или местно) для профилактики инфекций при операциях на мочевыводящих путях, при цистоскопии, катетеризации.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Недостаточность функции почек и печени.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Применение у детей первого месяца жизни.

Особенности применения

Нарушение функции почек

При почечной недостаточности увеличивается риск нежелательных реакций за счет повышения концентрации в крови исходного ЛС и его метаболитов.

Нарушение функции печени

При недостаточности функции печени возрастает риск нежелательных реакций, в том числе гепатотоксического эффекта за счет снижения метаболизма ЛС и повышения концентрации свободного нитрофурана в крови.

Гериатрия

При возрастном снижении функции почек и печени возрастает риск пневмонита и периферических нейропатий. В случае необходимости назначения нитрофуранов (например, при лечении хронической инфекции мочевыводящих путей) следует снижать дозы.

Беременность

В эксперименте показано мутагенное действие нитрофуранов. Высокие дозы этих ЛС (значительно превышающие терапевтические) могут оказывать угнетающее влияние на сперматогенез, вызывать задержку роста и (достаточно редко) пороки развития плода (клинических исследований по влиянию нитрофуранов на течение беременности не проводилось). Применение нитрофуранов при беременности (особенно в III триместре), а также во время родов не рекомендуется, так как у плода в этот период недостаточно развиты ферментные системы, и возможно развитие гемолитической анемии.

По этой же причине нитрофураны не следует применять в период кормления грудью (ЛС проникают в грудное молоко) и у детей первого месяца жизни. При показаниях к применению грудное вскармливание следует отменить.

Взаимодействие

Нежелательные сочетания

- Антациды.
- Магния трисиликат.
- Пробеницид.
- Сульфинпиразон.
- Хинолоны.
- Фторхинолоны.
- Хлорамфеникол.
- Ристомицин.

Антациды и магния трисиликат могут задерживать всасывание нитрофуранов из ЖКТ.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию почек (пробеницид, сульфинпиразон), замедляют выведение нитрофуранов (снижается антимикробное действие ЛС в моче) и повышают концентрацию нитрофуранов и их метаболитов в крови (повышается риск токсических реакций).

Риск нежелательных реакций при терапии нитрофуранами повышается при одновременном использовании с ЛС, угнетающими кроветворение (в частности, с хлорамфениколом, ристомицином) или обладающими гепатотоксичностью.

Фуразолидон при совместном применении с алкоголем может вызвать дисульфирамоподобную реакцию. Это ЛС, являющееся ингибитором моноаминоксидазы (МАО), нежелательно совмещать с другими ингибиторами МАО (трициклическими антидепрессантами, симпатомиметиками, тиаминсодержащими пищевыми продуктами), что связано с риском развития гипертонического криза.

Антимикробная активность нитрофуранов снижается при совместном применении с хинолонами и фторхинолонами.

Противогрибковая активность повышается при совместном применении нитрофуранов и нистатина.

Побочные эффекты

Побочные эффекты, требующие внимания

Побочные реакции чаще развиваются при применении нитрофуранов системного действия, в частности, нитрофурантоина.

Органы дыхания

Острый пневмонит (боль в грудной клетке, ознобы, кашель, повышение температуры, затрудненное дыхание) чаще встречается у больных пожилого возраста. Симптоматика регистрируется обычно в течение первой недели лечения. Острый пневмонит чаще всего обратим после отмены ЛС. Кроме того, при использовании нитрофуранов возможно возникновение бронхоспазма. Хронический диффузный интерстициальный пневмонит и пневмосклероз могут развиться при длительных курсах лечения (на первых этапах протекают бессимптомно), причем возможно длительное сохранение нарушений функции легких даже после отмены нитрофурана.

Гематологические реакции:

- гранулоцитопения;
- лейкопения;
- мегалобластическая анемия;
- снижение агрегации тромбоцитов и повышение кровоточивости;
- очень редко — гемолитическая анемия.

Реакции со стороны нервной системы

При использовании нитрофуранов возможны нейротоксические проявления (головокружение, сонливость, головная боль, сильно выраженные усталость и слабость), а также полинейропатии (онемение, покалывание, жжение кожи лица или в полости рта, периферические полинейропатии, выраженная мышечная слабость).

Аллергические реакции

Кожная сыпь и зуд, эозинофилия, лихорадка, артралгия и миалгия, очень редко возможно развитие волчаночноподобного синдрома, анафилактического шока.

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или долго продолжаются

ЖКТ (часто):

- боль, неприятные ощущения в области живота;
- потеря аппетита, тошнота, рвота;
- диарея;
- транзиторное повышение активности трансаминаз;
- гепатит;
- холестаз.

В процессе лечения нитрофуранами возможно изменение окраски мочи от ржаво-желтого до коричневого цвета, что зависит от влияния метаболитов.

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: "Ремедиум", 2001; 473 с.*
2. *Блюгер А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. Рига, 1958; 179 с.*
3. *Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. Русское издание. М.: РЦ "Фармединфо", 1998; 379 с.*
4. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Ред.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. М.:"Боргес", 2002; 384 с.*
5. *Paul H.E., Paul M.F. The nitrofurans — chemotherapeutic properties. Experimental Chemotherapy, Eds. Schnitzer R J, Hawking F., Academic Press, 1964; vol. II, Part I: 307—70.*

Оксихинолины

Указатель описаний ЛС

Нитроксолин 835
Хиниофон
Хлорхинальдол

Производные 8-оксихинолина — синтетические химиотерапевтические средства с антибактериальной, противогрибковой и антипротозойной активностью.

Значение КС этой группы в антимикробной терапии инфекций ограничено из-за:
- более низкой клинической эффективности по сравнению с новыми антимикробными ЛС;
- недостаточно изученными механизмом действия и фармакокинетикой;
- токсикологических свойств.

Антимикробная активность

Как нитрофураны, производные хинолина обладают активностью в отношении бактерий, простейших, грибов рода *Candida*.

Устойчивость микроорганизмов к 8-оксихинолинам развивается медленно и не имеет клинического значения. Перекрестная резистентность с антибиотиками и антимикробными ЛС других фармакологических групп практически отсутствует. Имеются данные о значительной устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к нитроксолину.

Механизм действия

Производные 8-оксихинолина избирательно ингибируют синтез нуклеиновых кислот и репликацию ДНК; образуют комплексы с нуклеиновыми кислотами и с металлосодержащими ферментами микробной клетки; нарушают окислительно-восстановительные процессы в клетке, синтез мембранных белков и дыхательных ферментов.

Фармакокинетика

8-оксихинолины (кроме нитроксолина) практически не всасываются в ЖКТ, поэтому при приеме внутрь можно рассчитывать только на их местное действие. Исключение составляет нитроксолин, который хорошо (около 50%) и быстро **всасывается**; попав в кровь, он в очень небольшом проценте связывается с белками плазмы, плохо **проникает** в ткани и жидкости организма и, не подвергаясь **биотрансформации**, в неизмененном виде **выводится** почками, окрашивая при этом мочу в шафраново-желтый цвет.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Инфекции мочевыводящих путей (нитроксолин).
- Бактериальные и протозойные кишечные инфекции (хиниофон и хлорхинальдол используются очень редко).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Применение у детей первого месяца жизни и недоношенных.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Заболевания зрительного нерва, катаракта.
- Заболевания периферической нервной системы.
- Тяжелая недостаточность функции почек и печени.

Противопоказания к применению у новорожденных и недоношенных детей связаны с риском кумулятивного эффекта. Учитывая особенности токсикологии, недостаточно изученную фармакокинетику, отсутствие достаточно достоверных данных по клинической эффективности у детей применение 8-оксихинолинов в педиатрии следует максимально ограничить.

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции**: кожная сыпь, зуд.
- **ЖКТ**: нарушение аппетита, тошнота, рвота.
- **Печень**: повышение активности трансаминаз.
- **ЦНС**: головная боль, головокружение, парестезии, полинейропатии, нарушение зрения, неврит и атрофия зрительного нерва, вялость, заторможенность, ретроградная амнезия.

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001; 473 с.*
2. *Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002; 384 с.*

Нитроимидазолы

Указатель описаний ЛС

Метронидазол 816
Ниморазол
Орнидазол
Секнидазол
Тинидазол

ЛС группы нитроимидазола (точнее 5-нитроимидазола) — высокоактивные синтетические антимикробные ЛС широкого спектра.

Нитроимидазолы по биологическим свойствам и механизму действия принципиально отличаются от антимикробных ЛС других фармакологических групп, в том числе и от производных имидазола с противогрибковым действием, в структуре которых отсутствует нитрогруппа в имидазольном цикле.

Антимикробная активность

Нитроимидазолы активны в отношении большинства облигатных грамположительных и грамотрицательных анаэробов, спорообразующих и неспорообразующих, включая анаэробные кокки. Наибольшее практическое значение имеет активность нитроимидазолов в отношении бактероидов, в частности в отношении *B. fragilis* и клостридий (в т. ч. *C. difficile*). К нитроимидазолам устойчивы *P. acnes*. По действию на анаэробные бактерии нитроимидазолы сопоставимы с клиндамицином, защищенными бета-лактамами, несколько уступают карбапенемам и некоторым новым фторхинолонам. Возможны различия в чувствительности отдельных штаммов. Они также проявляют активность в отношении *Helicobacter spp.* (в т. ч. *H. pylori*), *G. vaginalis* и простейших: *Trichomonas spp.*, в т. ч. *T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia* (*L. intestinalis*), *B. coli*, некоторых штаммов *Leishmania spp.* В зависимости от вида простейших, концентрации ЛС и времени воздействия полный протистоцидный эффект наблюдается через 1—3 суток.

Механизм действия

Нитроимидазолы относятся к ДНК-тропным ЛС с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы (нитроредуктазы), способные восстанавливать нитрогруппу. После проникновения в микробную клетку нитроимидазолы под влиянием клеточных редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты. Характеризуются **бактерицидным типом действия**, проявляют **постантибиотический эффект** (до 3-х ч в отношении анаэробных бактерий).

Таблица 31. Фармакокинетические параметры нитроимидазолов после приема внутрь

ЛС	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	F, %	СВ %	ВМ, %
Метронидазол	6—40	1—2	9 (6—10)	88—95	<20	60—80 (20 % — неизменный)
Орнидазол	6—36	3	13 (12—14)	90	15	До 85 в течение 5 дней (4% — неизменный)
Тинидазол	58	2	12 (10—14)	90	10	Очень медленное выведение, реабсорбция в канальцах

У микроорганизмов может вырабатываться **устойчивость** к нитроимидазолам, что, в первую очередь, связано со снижением активности нитроредуктаз микробной клетки и соответственно со снижением степени внутриклеточной трансформации ЛС. Развитие резистентности может зависеть от нарушения транспортных систем клетки. Приобретенная резистентность у анаэробов и простейших к нитроимидазолам в настоящее время не является клинически значимой проблемой, несмотря на длительное использование этих ЛС в клинической практике. Следует учитывать развитие устойчивости у *H. pylori*, имеющего большое значение в патогенезе язвенной болезни (инфекции желудка и двенадцатиперстной кишки), т.к. нитроимидазолы достаточно широко применяются в комплексной терапии этого заболевания.

Фармакокинетика

Нитроимидазолы характеризуются оптимальной фармакокинетикой (**табл. 31**). После приема внутрь быстро и практически полностью **всасываются** из ЖКТ, биодоступность составляет 80—100%. Прием пищи не влияет на их всасывание. ЛС незначительно связываются белками плазмы (на 10—20%), имеют большой объем распределения, хорошо **проникают** в жидкости и ткани организма, в СМЖ, ткань мозга, грудное молоко, проходят плацентарный барьер. Концентрации нитроимидазолов в различных тканях и жидкостях организма достигают 70—94% от сывороточных. В СМЖ, в зависимости от состояния оболочек мозга, определяется 40—80% и выше от концентрации в крови. ЛС создают высокие концентрации в ткани мозга, что существенно отличает эту группу от большинства других антимикробных ЛС и имеет важное значение для лечения абсцессов мозга (часто смешанной аэробно-анаэробной этиологии) и поражений ткани мозга при внекишечном амебиазе. ЛС достаточно хорошо всасываются в кровь при ректальном введении. Максимальные концентрации при интравагинальном введении в крови составляют около 50% от наблюдаемых при приеме внутрь. При наружном применении в виде мазевых форм нитроимидазолы всасываются плохо.

Нитроимидазолы **биотрансформируются** в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Активными метаболитами являются гидроксипроизводные, которые характеризуются меньшей антианаэробной и антипротозойной активностью. Отмечается синергизм исходного ЛС и его метаболитов.

Нитроимидазолы медленно **выводятся** из организма. $T_{1/2}$ в зависимости от ЛС колеблется от 6—10 до 20 ч, резко удлиняясь у новорожденных (иногда до 25 ч). Медленное выведение частично связано с реабсорбцией в почечных канальцах. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ нитроимидазолов практически не изменяется. С мочой выводится 60—85% от принятой дозы, причем от 4 до 20% в неизмененном виде, остальное — в виде метаболитов; с фекалиями выводится до 15%. При повторном применении может наблюдаться кумуляция ЛС в организме.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Анаэробные инфекции разной локализации: абсцессы мозга, брюшной полости и легких, болезнь Крона, некротизирующий и псевдомембранозный колит и т. п.

- Различные хирургические инфекции, чаще смешанной аэробно-анаэробной этиологии (в/в введение).
- Заболевания, вызываемые простейшими: урогенитальный трихомониаз, амебиаз, лямблиоз, кожный лейшманиоз (при тяжелой форме кишечного и печеночного амебиаза — в/в введение).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Профилактика инфекций.

Нитроимидазолы являются важными средствами для лечения **анаэробной и смешанной аэробно-анаэробной инфекции**, включая терапию тяжелых генерализованных форм и инфекцию ЦНС. Системное действие достигается при комбинированной терапии с другими ЛС, активными в отношении аэробных бактерий. Нитроимидазолы хорошо совмещаются с антимикробными ЛС других фармакологических групп: антибактериальными, антимикотиками, противовирусными. Разработаны эффективные лекарственные формы нитроимидазолов для местного применения. При тяжелых аэробно-анаэробных инфекциях показано парентеральное применение ЛС или использование схем ступенчатой терапии.

В связи с высокой активностью в отношении клостридий нитроимидазолы показаны для лечения псевдомембранозного колита (*C. difficile*) и некротического колита (*C. perfringens*).

Нитроимидазолы применяются для лечения бактериальных вагинозов, вызванных, в частности, облигатными анаэробами и микроаэрофилом *G. vaginalis*, а также некоторых форм местной гнойной инфекции (розовые угри, себорейная экзема, дерматиты, в т.ч. периоральный), в этиологии которых имеет значение анаэробная флора.

Нитроимидазолы широко применяются (как правило, внутрь) при **протозойных заболеваниях**:

- трихомонадная инфекция (клинически выраженная и бессимптомная);
- амебиаз (острая кишечная форма амебной дизентерии и внекишечный амебиаз, включая амебный абсцесс печени или ткани мозга); менее эффективны при бессимптомных формах амебной дизентерии и цистоносительстве (хорошо всасываются и не создают необходимой при этих формах концентрации в просвете кишечника);
- острые и хронические формы лямблиоза и балантидиаза.

Три ЛС из группы нитроимидазолов — метронидазол, орнидазол, тинидазол — применяются по широким показаниям при анаэробных и протозойных инфекциях; два — ниморазол и секнидазол — рекомендуются главным образом для лечения протозойных инфекций, в первую очередь трихомониаза.

В комбинированной терапии **язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки**, вызванных *H. pylori*, используются, как правило, метронидазол или тинидазол, а при дополнительном включении второго антимикробного ЛС (кларитромицин, амоксициллин или тетрациклин) — препараты висмута.

Кроме того, метронидазол применяют в качестве радиосенсибилизирующего средства при радиационной терапии опухолей и при драгункулезе (ришта) для купирования воспалительной реакции вокруг язвенных поражений.

В качестве **профилактического средства** нитроимидазолы используют при риске развития анаэробной инфекции во время хирургического вмешательства на брюшной полости, в области малого таза, в колоректальной области и в ротовой полости.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (обычно перекрестная ко всем нитроимидазолам).

Особенности применения

Беременность

Нитроимидазолы противопоказаны в первом триместре беременности; во втором и третьем триместрах их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы.

Кормление грудью
На время терапии нитроимидазолами грудное вскармливание следует отменить, молоко сцеживать и уничтожать.

Педиатрия
Необходимо учитывать возможность кумуляции ЛС у новорожденных и у детей раннего возраста, что связано с более медленным выведением.

Гериатрия
В случае нарушения функции печени и ее метаболической активности у лиц пожилого возраста следует уменьшить дозу ЛС.

Заболевания ЦНС
Применять с осторожностью у больных с органическими заболеваниями ЦНС и при наличии судорог в анамнезе. Нитроимидазолы обладают нейротоксичностью, что необходимо учитывать при комбинированном применении с фторхинолонами.

Заболевания кроветворной системы
Применять с осторожностью, учитывая риск развития лейкопении и нейтропении.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания
- Непрямые антикоагулянты: усиление их эффекта.
- Индукторы микросомальных ферментов (фенобарбитал, рифампицин): повышение метаболизма нитромидазолов и снижение их активности.
- Ингибиторы микросомальных ферментов (циметидин): повышение активности и увеличение риска нежелательных реакций.
- Алкоголь. Большинство нитроимидазолов несовместимы с алкоголем, так как ингибируют активность фермента альдегиддегидрогеназы и могут вызывать дисульфирамоподобные реакции: спазмы в животе, тошноту, рвоту, головную боль, прилив крови к лицу, сердцебиение, чувство страха, озноб.

Нитроимидазолы можно **комбинировать** с другими противоинфекционными средствами для действия на аэробно-анаэробную ассоциацию микробов.

Побочные эффекты

Нитроимидазолы малотоксичны, но все же их применение может сопровождаться некоторыми побочными эффектами.

Побочные эффекты, требующие внимания (чаще возникают при длительном — более 1 мес. — приеме нитроимидазолов)
- **ЖКТ** — нарушение нормальной микрофлоры кишечника с развитием кандидоза.
- **Кроветворная система** — лейкопения, нейтропения.
- **ЦНС —** нарушения координации движений, судороги (редко) и раздражение периферических нервов (чувство жжения, онемения конечностей).
- **Флебит, тромбофлебит** (после в/в введения).

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или долго продолжаются
- **ЦНС** — головная боль, головокружение, нарушение сна.
- **ЖКТ** — сухость и неприятные ощущения во рту, нарушение вкуса, воспалительная реакция со стороны околозубных тканей, кандидоз полости рта, тошнота, рвота, анорексия.
- **Кожно-аллергические** — сыпь, кожный зуд.
- **Фотодерматит** (при наружном применении).
- При интравагинальном применении — зуд, жжение во влагалище, отек вульвы, появление или усиление выделений.
- Окрашивание мочи в темный цвет за счет свойств метаболитов.

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001; 473 с.*

2. *Гуртовой Б.А., Кулаков И.М., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Русфармамед, 1996; с. 140.*
3. *Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. Вып. 3. М.: РЦ Фарммединфо; 1998. с. 456.*
4. *Овчинникова А.К., Кремнева В.Ф., Фармакология антипротозойных средств. М., 1990; с 163.*
5. *Падейская Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Инфекция и антимикробная терапия, 2000; 2(4): 110—6.*
6. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985, с. 463.*

Диаминопиримидины

Указатель описаний ЛС

Бродимоприм*
Диаверидин*
Метиоприм*
Орметоприм*
Пириметамин
Тетроксоприм*
Триметоприм

Производные диаминопиримидина — синтетические антимикробные ЛС. В России зарегистрированы два — пириметамин и триметоприм.

Диаминопиримидины применяются для лечения бактериальных или протозойных инфекций. Значение вышеназванных ЛС для лечения инфекций в монотерапии ограничено.

Учитывая особенности механизма действия, диаминопиримидины успешно используются в комбинированной терапии как потенциаторы действия сульфаниламидов (по принципу "двойной" мишени) в фиксированных лекарственных формах.

Диаминопиримидины могут также потенцировать активность антимикробных ЛС других классов: наибольшее значение для медицинской практики имеет потенцирование действия рифампицина, дапсона и противомалярийных ЛС.

Антимикробная активность

Диаминопиримидины характеризуются широким антимикробным спектром.

ЛС группы триметоприма активны в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий:

- наиболее чувствительны: *Staphylococcus* spp., *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *S. pyogenes, S. pneumoniae, E. faecalis, Enterobacteriaceae, E. coli, Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp.;
- наименее чувствительны: *H. influenzae, N. meningitidis, N. gonorrhoeae*, *Proteus* spp., *P. vulgaris, P. mirabilis, P. rettgeri;*
- мало чувствительны: *H. pertussis, M. catarrhalis, P. aeruginosa, Clostridium* spp., *Bacteroides* spp.

В разной степени данные ЛС активны в отношении простейших: пневмоцист (наибольшая активность), токсоплазм, плазмодиев малярии. Пириметамин, несколько отличающийся по структуре от группы триметоприма, наиболее активен в отношении простейших, главным образом плазмодиев малярии.

Механизм действия

Диаминопиримидины избирательно ингибируют в микробной клетке фермент редуктазу дигидрофолиевой кислоты (дигидрофолатредуктазу), который катализирует процесс биосинтеза тетрагидрофолиевой кислоты. Снижение биосинтеза тетрагидрофолиевой кислоты ограничивает в дальнейшем синтез пуриновых и пиримидиновых оснований и обеспечивает только бактериостатический эффект.

Пириметамин более активен в отношении редуктазы дигидрофолиевой кислоты простейших — плазмодиев малярии, токсоплазм, лейшманий, а триметоприм является более активным ингибитором ферментов бактерий.

Редуктазы дигидрофолиевой кислоты клеток человека слабо чувствительны к производным диаминопиримидина, и для подавления активности фермента необходимо длительное воздействие высоких концентраций, которые не достигаются при применении терапевтических доз ЛС.

Диаминопиримидины влияют как на бесполые, так и на тканевые формы плазмодиев, повреждают гамонты всех видов плазмодиев, могут блокировать спорогенез в организме комара, действуют на жгутиковые формы лейшманий.

Устойчивость к диаминопиримидинам у микроорганизмов (бактерий и простейших) развивается достаточно быстро.

Фармакокинетика

Диаминопиримидины хорошо **всасываются** из ЖКТ при приеме внутрь, характеризуются высокой биодоступностью, хорошо **проникают** в органы, ткани, биологические жидкости, проходят гистогематические барьеры, проникают в грудное молоко, **метаболизируются** в печени, **выводятся** преимущественно почками.

Место в антимикробной терапии

Показания

- Инфекции мочевыводящих путей (неосложненные).
- Малярия.
- Пневмоцистоз.
- Токсоплазмоз.

Диаминопиримидины в монотерапии применяются ограниченно. Область их применения определяется преимущественной активностью (антимикробной или антипротозойной) и особенностями фармакокинетики.

Пириметамин применяется для лечения и профилактики малярии и для лечения токсоплазмоза, однако при протозойных инфекциях диаминопиримидины рекомендуется сочетать с сульфаниламидами.

Диаминопиримидины применяются в комбинации (чаще в фиксированных лекарственных формах) с другими антимикробными ЛС:

- с сульфаниламидами для лечения:
  - — бактериальных инфекций;
  - — лекарственно-устойчивой малярии (а также для ее профилактики);
  - — пневмоцистной пневмонии (а также для ее профилактики);
- токсоплазмоза;
- с дапсоном для лечения пневмоцистной пневмонии;
- с рифампицином для предотвращения развития устойчивости к рифампицину, в первую очередь у стафилококков и туберкулезной палочки.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Применение у детей до трех месяцев.
- Заболевания кроветворной системы.
- Нарушения функции почек.

Особенности применения

Гиперчувствительность

Является перекрестной ко всем диаминопиримидинам. Применять с осторожностью у пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе.

Влияние на кроветворную систему

Во время лечения рекомендуется принимать препараты фолиевой кислоты, витамин B_{12}, обильное питье. Лейкопения и цитопения, к которым может привести применение диаминопиримидинов, повышают риск развития инфекций, замедляя заживление раневых поверхностей, способствуют появлению кровоточивости десен. Необходимо контролировать появление сыпи, ангины, бледности кожных покровов, глоссита, пурпуры. С осторожностью назначать совместно с ЛС, угнетающими кроветворение.

Нарушение функции почек
Применять с осторожностью, так как возможно нарушение функции почек.

Нарушение функции щитовидной железы
Применять с осторожностью, так как возможно нарушение функции щитовидной железы.

Беременность
По действию на плод ЛС относятся к категории С (по классификации FDA): применение этих ЛС при беременности не рекомендуется; исключением являются лечение токсоплазмоза, профилактика и лечение пневмоцистной пневмонии у пациентов группы риска (иммунодефицит, ВИЧ-инфицированные, пациенты со СПИДом).

Кормление грудью
На период применения ЛС грудное вскармливание следует отменить, молоко сцеживать и уничтожать.

Дети до трех месяцев
Противопоказания связаны с риском гематологических нарушений; исключением является применение у новорожденных для лечения токсоплазмоза, профилактики и лечения пневмоцистной пневмонии (у матерей ВИЧ-инфицированных, больных СПИДом, при других иммунодефицитных состояниях). В этих случаях диаминопиримидины следует назначать в комбинированной терапии с сульфаниламидами.

С осторожностью применять при наличии в анамнезе судорог.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания
- Варфарин.
- Даунорубицин.
- Метотрексат.
- Хинидин.
- Цитозин-арабинозид.
- Цитостатики.

Диаминопиримидины повышают риск:
- антикоагулянтной активности варфарина;
- миелосупрессии при применении с антифолиевыми ЛС и цитостатиками (даунорубицином, цитозин-арабинозидом);
- нефротоксического действия при одновременном применении с циклоспорином;
- судорожных реакций (особенно у детей) при заболеваниях ЦНС, на фоне лейкопении, при сочетании с метотрексатом.

Отрицательные взаимодействия наиболее характерны для пириметамина по сравнению с триметопримом.

Диаминопиримидины повышают антимикробную активность сульфаниламидных и противомалярийных ЛС.

Побочные эффекты

- **Кожно-аллергические**: кожная сыпь, кожный зуд.
- **Гематологические**: анемия мегалобластная и фолиеводефицитная, лейкопения, цитопения, агранулоцитоз и др.
- **ЖКТ**: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, атрофический глоссит и др.
- **ЦНС:** вялость, головная боль, лихорадка, полиневриты.
- **Мочевыводящая система**: кристаллурия, особенно при кислой реакции мочи или при длительном применении высоких доз ЛС.
- **Органы дыхания** (очень редко): легочные инфильтраты типа аллергического или эозинофильного альвеолита (первые симптомы — кашель, одышка).

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001; 473 с.*
2. *Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М.: РЦ Фармединфо, 1998. Вып. 3, 357—360.*
3. *Падейская Е.Н. Комбинированные антибактериальные препараты на основе производных сульфаниламида и диаминопиримидина. Новые лекарственные препараты. Сб. трудов ВНИХФИ. М., 1991; 94—104.*
4. *Darrell J. H., Garrod L.P., Waterworth P.M. Trimetoprim: laboratory and clinical studies. J Clin Path 1968; 21: 202—209.*

Сульфаниламиды, комбинированные с диаминопиримидинами

Указатель описаний ЛС

Ко-тримоксазол 794
Сульфадоксин/Пириметамин
Сульфаметрол/Триметоприм
Сульфамонометоксин/
Триметоприм

Комбинированные лекарственные формы предусматривают:

- повышение антимикробной активности и клинической эффективности по сравнению с монотерапией;
- активность в отношении штаммов, резистентных к отдельным ЛС, снижение частоты развития лекарственной резистентности;
- улучшение переносимости, в первую очередь, за счет снижения лечебных доз ЛС в комбинации.

Антимикробная активность

Комбинированные ЛС обладают широким антимикробным спектром действия, включающим, кроме вышеназванных микроорганизмов (см. "Сульфаниламиды"), пневмоцисты, аэромонады, легионеллы, гемофильные палочки и актиномицеты. У клинических штаммов микробов может достаточно быстро развиваться резистентность.

Механизм действия

Механизм действия этой группы комбинированных ЛС основан на подавлении синтеза фолиевых кислот в микробной клетке одновременно на двух стадиях по принципу "двойной мишени": сульфаниламиды нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты, диаминопиримидины — тетрагидрофолиевой кислоты. При комбинированном применении за счет ингибирования активности сразу двух ферментов и полного подавления синтеза фолиевых кислот:

- достигается бактерицидный эффект;
- расширяется спектр действия;
- снижается частота развития резистентности бактерий к сульфаниламидам и диаминопиримидинам.

В лекарственных формах препаратов соотношения сульфаниламид/диаминопиримидин находятся в пределах от 5:1 (ко-тримоксазол) до 20:1 (сульфадоксин/пириметамин). После приема внутрь в крови должны обеспечиваться оптимальные для синергизма соотношения терапевтических концентраций: 20:1 — 40:1.

Фармакокинетика

В составе комбинированных ЛС сульфаниламиды и диаминопиримидина хорошо и быстро **всасываются** из ЖКТ при приеме внутрь, имеют большой объем распределения, активно **проникают** в органы, ткани,

Таблица 32. Основные фармакокинетические параметры сульфаметоксазола и триметоприма

ЛС	Доза, г	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	T_S, ч	F, %	СВ, %	Vd, л/кг	ВМ, %
Сульфаметоксазол	2	80—100	2—4	10—12	70—100	60—70	0,15	50
Триметоприм	0,1	1	1—4	10—12	90—100	40—45	1,3—1,8	50

биологические жидкости, проходят гистогематические барьеры (в том числе плаценту), диффундируют в СМЖ (сульфаметаксазол — 14—30%, триметоприм — 30—50%) и амниотическую жидкость, в грудное молоко, **биотрансформируются** в печени; их метаболиты не активны. **Выводятся** почками неизмененными (сульфаметоксазол — 20—40%, триметоприм — 80—90%); сульфаметоксазол реабсорбируется в канальцах, триметоприм — нет. Период полуабсорбции ($T_{1/2}$) в крови при недостаточности функции почек: сульфаметоксазол — 20—50 ч, триметоприм — 20—50 ч. Для каждого ЛС этой группы особенности фармакокинетики определяются свойствами сульфаниламида или диаминопиримидина, входящих в состав комбинации.

В **таблице 32** представлены фармакокинетические параметры сульфаметоксазола и триметоприма, входящих в состав наиболее широко применяемого комбинированного препарата — ко-тримоксазола. Наблюдается хорошее совпадение ряда показателей фармакокинетики обоих составных частей комбинации.

Место в антимикробной терапии

Показания

Бактериальные инфекции:

- мочевыводящих путей;
- дыхательных путей[1];
- уха, придаточных пазух[2];
- острые кишечные;
- брюшной тиф[2], сальмонеллезы;
- бруцеллез;
- местная гнойная;
- нокардиоз, актиномикоз.

Протозойные инфекции:

- пневмоцистная пневмония;
- токсоплазмоз;
- малярия (тропическая), лекарственно-устойчивая.

Комбинированные ЛС являются средствами лечения первого ряда при следующих заболеваниях: пневмоцитоз, токсоплазмоз, нокардиоз, актиномикоз, лекарственно-устойчивая малярия, инфекция, вызванная *S. maltophilia*; кроме того, показаниями для назначения ЛС могут служить легкие и среднетяжелые формы бактериальных инфекций мочевыводящих путей, простатит, острые кишечные инфекции, стафилококковая инфекция (метициллинорезистентные штаммы) в комбинированной терапии с фторхинолонами или рифампицином.

В качестве альтернативных средств комбинированные препараты могут применяться при мягком шанкре, хламидийной инфекции (в первую очередь урогенитальной), инфекции кожи и мягких тканей, костей, суставов, синусите, брюшном тифе и паратифах, холере, бруцеллезах.

Для профилактики лекарственно-устойчивой малярии в регионах риска применяют сульфаниламиды сверхдлительного действия, предпочтительнее в сочетании с пириметамином.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к сульфаниламидам и диаминопиримидинам.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Применение у детей до трех месяцев.
- Заболевания кроветворной системы.
- Недостаточность функции почек и печени.
- Тяжелая декомпенсация сердечной деятельности.

[1] В последние годы применение лимитируется высоким уровнем устойчивости *S. pneumoniae.*

[2] В настоящее время в России отмечается высокий уровень устойчивости *Shigella spp.* к сульфаниламидам.

Особенности применения

(см. "Сульфаниламиды", и "Диаминопиримидины")

Комбинированные ЛС с осторожностью применяют при:

- **нарушении функции щитовидной железы**, т. к. возможно усиление нарушения функции;
- **гиперкалиемии**; необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови (особенно при длительных курсах), поскольку существует риск гиперкалиемии у пожилых пациентов, при применении калийсберегающих диуретиков и препаратов калия, при нарушении выделительной функции почек;
- недостатке фолиевой кислоты.

Симптомы недостатка фолиевой кислоты:

- нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения;
- нарушения функции ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия, диарея, стоматит и др.);
- гипотрофия;
- нарушение сперматогенеза.

С целью профилактики назначают фолиниевую кислоту (кальция фолинат, лейковорин) и витамин B_6.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания

(см. "Сульфаниламиды" и "Диаминопиримидины")

Вследствие снижения разовых и курсовых доз в комбинированных ЛС риск нежелательных реакций в связи с отрицательным взаимодействием для ряда комбинаций может быть снижен. Следует учитывать влияние компонентов комбинированных ЛС на кроветворную систему, что повышает риск побочных гематологических реакций при применении с другими ЛС с гематотоксичностью.

Побочные эффекты

(см. "Сульфаниламиды" и "Диаминопиримидины")

- **Аллергические реакции**: кожная сыпь, зуд, крапивница, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла.
- **Метаболические нарушения**: гиперкалиемия, гипогликемия.
- Нарушение **функции щитовидной железы**.
- **Гематологические нарушения**: нейтропения, тромбоцитопения, анемия.
- **Мочевыводящая система**: кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз почечных канальцев.
- **ЖКТ**: тошнота, рвота, диарея, холестаз.

Литература

1. *Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001; 473 с.*
2. *Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. М.: РЦ Фармединфо, 1998; Вып. 3, 277—299, 357—360.*
3. *Лайнг А. Комбинации антагонистов 4-аминобензойной кислоты с ингибиторами дигидрофолатдегидрогеназы при лечении малярии. Бюлл. всемир. организ. здравоохр., 1975; 50 (3—4), 235—238.*
4. *Лопатин А.С., Станковская И.М. Побочные реакции при терапии комбинированными препаратами типа сульфаметоксазол/триметоприм. Экспериментальная и клиническая химиотерапия вирусных и бактериальных инфекций. Сб. трудов ВНИХФИ., 1987; 118—122.*
5. *Падейская Е.Н. Комбинированные антибактериальные препараты на основе производных сульфаниламида и диаминопиримидина. Новые лекарственные препараты. Сб. трудов ВНИХФИ., М., 1991; 94—104.*
6. *Падейская Е.Н. Новый препарат сульфатон в комбинированной терапии инфекций производными сульфаниламида и диаминопиримидина. Антибиотики и химиотерапия., 1989; 34 (9): 657—662.*
7. *Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Боргес, 2002; 384 с.*
8. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. М.: 2002; Вып. 9, 1504 с.*
9. *Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина, А.П. Казанцева. С.-Петербург: Комета, 1996; 715 с.*
10. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985; 463 с.*

Фузидины

Указатель описаний ЛС

Фузидиевая кислота 911

Класс фузидинов представлен фузидиевой кислотой и ее солями — натриевой и диэтаноламиновой.

Фузидиевая кислота, продуцируемая грибом *Fusidium coccineum*, предложена для клинического использования в 1962 г. Однако за последние годы ее значение в терапии инфекций стафилококковой этиологии стало возрастать, т. к. она эффективна в отношении большинства полирезистентных штаммов золотистого и эпидермального стафилококков.

Антимикробная активность

Фузидиевая кислота обладает преимущественной активностью в отношении грамположительных бактерий, в первую очередь стафилококков и стрептококков, в том числе устойчивых к оксациллину/метициллину и пенициллину. Спектр действия см. в Разделе III.

Механизм действия

Фузидиевая кислота ингибирует в микробной клетке синтез белка на уровне рибосом; ЛС взаимодействует с так называемым фактором элонгации микробной клетки (фактор элонгации G, у прокариот – белок тип 2), который необходим для процесса транслокации на рибосоме при образовании пептидных связей. Под действием фузидиевой кислоты образуется комплекс фактора элонгации с органическими фосфатами клетки, нарушаются функция фактора элонгации и гидролиз гуанозинфосфатов, прекращаются процесс удлинения пептидной связи и синтез белка. Фузидиевая кислота не нарушает синтез белка в клетках эукариотов, поскольку они имеют другие типы факторов элонгации (тип 1 и Tu), которые не чувствительны к действию фузидиевой кислоты. В высоких концентрациях фузидиевая кислота ингибирует также процесс связывания тРНК с донорским участком рибосом.

Фузидиевая кислота относится к ЛС с бактериостатическим типом действия, в высоких дозах проявляет бактерицидный эффект в отношении наиболее чувствительных микроорганизмов. Бактерицидные концентрации в 8—32 раза превышают МПК. В высоких концентрациях *in vitro* может подавлять репликацию некоторых вирусов, что, возможно, связано с цитотоксическим действием этих концентраций.

Резистентность

К фузидиевой кислоте может развиваться резистентность у клинических штаммов бактерий. Она возникает:

- в результате изменения структуры фактора элонгации как следствие хромосомных мутаций гена, кодирующего фактор. Этот механизм описан для стафилококков и грамотрицательных бактерий;
- как следствие снижения проницаемости клеточной стенки бактерий (описано для стафилококков, в том числе для полирезистентных штаммов);
- в результате ферментативной инактивации фузидиевой кислоты некоторыми типами хлорамфениколацетилтрансфераз или ферментом эстеразой. Нельзя исключить и феномен выброса.

Резистентность бактерий к фузидиевой кислоте развивается достаточно редко и медленно и, несмотря на длительное использование этого ЛС, не увеличивается и не имеет клинического значения. Среди чувствительных и устойчивых к метициллину стафилококков штаммы, резистентные к фузидиевой кислоте, регистрируются в различных странах в пределах 1—6%. В России, как правило, выделяются чувствительные штаммы. Высокая чувствительность полирезистентных штаммов стафилококков к фузидиевой кислоте является важным для клиники свойством. При лечении тяжелых инфекций и необходимости длительных курсов фузидиевой кислоты ее применение рекомендуется в комбинации с ЛС, также активными в отношении возбудителя инфекции (в частности, с бета-лактамами), что еще больше снижает риск возникновения резистентных штаммов к ЛС.

Фармакокинетика, показания, противопоказания, предостережения, особенности применения, взаимодействие, побочные эффекты — см. Раздел III.

Место в антимикробной терапии

Фузидиевую кислоту применяют для лечения гнойно-воспалительных процессов различной локализации, вызванных, в первую очередь, грамположительной кокковой флорой. Эффективность лечения при системном применении стафилококковых инфекций составляет 90% и более, при стрептококковых — 75—85%. Наличие парентеральной и пероральной лекарственных форм позволяет проводить ступенчатую терапию.

Важной областью применения фузидиевой кислоты является возможность лечения инфекций костей и суставов, а также использование при вторичном инфицировании протезов и средств остеосинтеза.

Получены положительные результаты применения фузидиевой кислоты в сочетании с антистафилококковыми пенициллинами при стафилококковых эндокардитах.

При тяжелых инфекциях, вызванных оксациллин/метициллинорезистентными стафилококками, фузидиевую кислоту рекомендуют комбинировать с рифампицином, ципрофлоксацином или ванкомицином. В этих случаях ее можно применять перорально.

Применение фузидиевой кислоты в комбинированной терапии инфекций у пациентов с муковисцидозом снижает частоту развития резистентных штаммов стафилококков и частоту рецидивов.

Высокая активность в отношении клостридий является показанием для использования фузидиевой кислоты при псевдомембранозном колите и *C. difficile*-ассоциированной диарее. Фузидиевую кислоту рассматривают как альтернативное ЛС, хотя, по данным литературы, при этих заболеваниях по клинической и бактериологической эффективности она сопоставима с метронидазолом или ванкомицином.

Местные лекарственные формы (мазевые формы фузидиевой кислоты с гормональными ЛС — гидрокортизоном или бетаметазоном валериатом) рекомендуются в дерматологической практике при различных формах дерматозов, осложненных вторичной бактериальной инфекцией: при атопическом дерматите, монетовидной и застойной экземах, контактном, аллергическом или себорейном дерматитах, простом хроническом лишае, красной дискоидной волчанке. Эти лекарственные формы

не предназначены для лечения первичных бактериальных, микотических или вирусных поражений кожи.

Противопоказания

Для препаратов фузидиевой кислоты:

- гиперчувствительность к фузидиевой кислоте и ко вспомогательным компонентам в лекарственной форме;
- облитерирующие заболевания сосудов (для внутривенного введения).

Для лекарственных форм фузидиевой кислоты с гормональными ЛС:

- первичные бактериальные, микотические или вирусные поражения кожи;
- периоральный дерматит;
- туберкулез кожи;
- кожные проявления сифилиса;
- розовые угри;
- повышенная чувствительность к компонентам лекарственной формы.

Противопоказания

- При облитерирующих заболеваниях сосудов внутривенное введение растворов фузидиевой кислоты противопоказано.
- Противопоказано введение растворов фузидиевой кислоты внутримышечно и под кожу, т. к. при этом пути введения возможно развитие некрозов.

Предостережения и особенности применения

Аллергия

Перекрестная на все ЛС фузидиевой кислоты.

Нарушения функции печени

Не рекомендуется применять фузидиевую кислоту у пациентов с заболеваниями печени (острый гепатит, хроническая/тяжелая печеночная недостаточность).

Беременность

ЛС не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием. Не следует назначать фузидиевую кислоту в третьем триместре беременности из-за риска развития ядерной желтухи у новорожденных в связи с высокой степенью связывания этого ЛС с белками плазмы.

Кормление грудью

Фузидиевая кислота проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Данное ЛС интенсивно связывается белками плазмы. Следует учитывать риск развития ядерной желтухи у недоношенных новорожденных и детей первого месяца жизни. Для системного действия по показаниям необходимо назначать ЛС только при отсутствии альтернативы. Абсолютных противопоказаний к применению в период грудного вскармливания нет.

Педиатрия

Не применять у недоношенных, новорожденных и детей первого месяца жизни в связи с риском развития ядерной желтухи, а также у детей с желтухой и ацидозом.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания

- Антациды — замедление всасывания фузидиевой кислоты.
- Холестирамин — снижение концентрации фузидиевой кислоты в крови.

Растворы для инфузий, содержащие фузидиевую кислоту, несовместимы с канамицином, гентамицином, ванкомицином, карбенициллином, с растворами аминокислот, кровезамещающих и кальцийсодержащих ЛС. При pH ниже 7,4 в инфузионных растворах возможно выпадение фузидиевой кислоты в осадок.

Взаимодействие ее с различными антибактериальными ЛС изучено недостаточно, и данные не однозначны. Фузидиевая кислота при комбинированной антимикробной терапии, как правило, хорошо сочетается с большинством антимикробных ЛС, в частности, с пенициллинами, устойчивыми к бета-лактамазам, с цефалоспоринами, эритромицином, рифампицином, линкомицином (отмечено синергидное действие или аддитивный эффект).

Вместе с тем в отношении ряда штаммов возможен антагонизм или отсутствие взаимодействия при сочетании с рифампицином и некоторыми бета-лактамами. Гликопептиды в большинстве наблюдений являются антагонистами фузидиевой кислоты. Антагонистический эффект отмечен при сочетании этого ЛС с фторхинолонами.

Из фармакологических препаратов холестирамин может связывать фузидиевую кислоту так же, как связывает желчные кислоты. При системном действии это снижает концентрацию фузидиевой кислоты и, соответственно, терапевтический эффект.

Антациды снижают всасывание фузидиевой кислоты при приеме внутрь, поэтому необходимо соблюдать двухчасовые интервалы между приемами фузидиевой кислоты и антацидных ЛС.

Побочные эффекты

Фузидиевая кислота, как правило, хорошо переносится. Частота побочных реакций при системном применении находится в пределах 10—20%. Реакции чаще всего наблюдаются со стороны ЖКТ, носят легкий или умеренный характер. Отмечен дозозависимый эффект в развитии побочных реакций. Тяжелые реакции, требующие отмены ЛС, редки.

Побочные эффекты, требующие внимания, если они беспокоят пациента или продолжаются длительное время

- **ЖКТ:** тошнота, тяжесть в эпигастральной области, боль в животе, диарея, рвота.
- **Печень:** повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня билирубина в крови, холестаз, желтуха; в ряде случаев отмечается транзиторная желтуха после внутривенного введения высоких доз фузидиевой кислоты. Реакции со стороны печени, как правило, носят транзиторный характер.
- **Аллергические реакции:** кожные сыпи, эозинофилия. Местные аллергические реакции могут быть вызваны компонентами, которые входят в состав мазей или гелей, в том числе мазей и кремов с гормональными ЛС.
- **Очень редкие нежелательные реакции:** гранулоцитопения и тромбоцитопения (как правило, транзиторные, проходят после отмены ЛС); после внутривенного введения — спазм венозных сосудов, тромбофлебит, гемолиз. Для предупреждения развития этих осложнений вводить ЛС в/в только при условии предварительного разведения в буферном растворе с pH 7,5, который прилагается в комплекте с порошком; инфузия медленная в течение 2—4 ч в крупную вену с хорошим кровотоком.

При нарушении выделительной функции почек, когда противопоказано применение ряда антимикробных ЛС, возможно применение фузидиевой кислоты.

Передозировка

Симптомы: специфических нет, резко выраженные возможные нежелательные реакции, в том числе редкие.

Лечение: симптоматическое, реанимационные мероприятия, диализ неэффективен.

Литература

1. *Белькова Ю.А. Фузидиевая кислота в современной клинической практике (обзор литературы). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2001; 3 (4): 324 –38.*
2. *Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. Русское издание. М., Фармединфо, 1998. 427 с.*
3. *Фомина И.П. Фузидиевая кислота. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Ред. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. М., Боргес, 2002; 111—112.*
4. *Collignon P., Turnidge J. Fusidic acid in vitro activity. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (suppl. 2): 45—58.*
5. *Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Ibid., 23—4.*
6. *Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. Ibid., 35—64.*

Фениколы

Указатель описаний ЛС

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат* 921
Хлорамфеникол 921

К классу фениколов относятся соединения, содержащие в молекуле структуру фенила. В медицинской практике применяются три препарата этого класса антимикробных веществ:

- хлорамфеникол — природный антибиотик, выделенный в 1947 г. из культуральной жидкости лучистого гриба *Actinomyces venezuelae*;
- синтомицин — рацемическая смесь (1:1) хлорамфеникола и его правовращающего изомера;
- тиамфеникол — синтетический аналог хлорамфеникола.

Широкое использование **хлорамфеникола** системного действия ограничено серьзными токсическими реакциями (миелотоксичность, включая апластическую анемию, "серый синдром" новорожденных).

Синтомицин, действующим началом которого является хлорамфеникол, исходя из технологии синтеза, экономически более доступен, содержит 50% хлорамфеникола, выпускается только в России в лекарственных формах для местного применения.

Тиамфеникол изучен в меньшей степени, имеет ограниченное применение в клинике, сопоставим с хлорамфениколом по антимикробной активности и механизму действия, но отличается особенностями биотранформации в организме (более стабилен), несколько лучше переносится.

Антимикробная активность

Фениколы обладают широким спектром антимикробного действия, включающим большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, хламидий, спирохет и риккетсий (см. "Хлорамфеникол", Раздел Ш).

Механизм действия

Фениколы угнетают синтеза белка бактерий на уровне рибосомы 70S, связываясь с белком субъединицы 50S. Оказывают бактериостатическое действие на большинство чувствительных микроорганизмов .

Резистентность

К хлорамфениколу у микроорганизмов развивается устойчивость, чаще всего у энтеробактерий (20—60%), значительно реже у менингококков, нейссерий, грамположительных кокков (0,25—1%). Уровень резистентности находится в прямой зависимости от широты

использования и длительности применения ЛС в соответствующих регионах и стационарах; механизм передачи — плазмидный. Хлорамфеникол способствует селекции устойчивых штаммов, в том числе и полирезистентных.

Механизм развития резистентности: изменение чувствительности фермента-мишени, инактивация хлорамфеникола ацетилтрансферазой (ферментом, который продуцируют устойчивые клетки, в частности резистентные грамположительные кокки), нарушение транспортных систем клетки, феномен выброса.

Фармакокинетика, показания, противопоказания, предостережения, особенности применения, взаимодействие, побочные эффекты — см. Раздел III.

Место в антимикробной терапии

Хлорамфеникол для системного применения (внутрь или парентерально) в связи с токсическими свойствами рассматривается только как ЛС резерва. Возможно его назначение для лечения тяжелых инфекций, при которых менее токсичные антимикробные ЛС неэффективны или противопоказаны:

- бактериального менингита у детей (в сочетании с ампициллином);
- менингококковой инфекции (при аллергии к бета-лактамам);
- кишечных инфекций (сальмонеллеза, шигеллеза);
- риккетсиозов.

Синтомицин применяют наружно для лечения различных форм гнойной бактериальной инфекции.

Тиамфеникол в виде тиамфеникола глицинат ацетилцистеината входит в состав муколитического препарата с антимикробной активностью — флуимуцила.

Литература

1. *Гаузе Г.Ф. Лекции по антибиотикам. М.: Медгиз, 1959; 145—163.*
2. *Жаркова Л.П. Хлорамфеникол. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Ред. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., М.; Боргес, 2002; 113—115.*
3. *Информация о лекарственных средствах. Вып. 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. Русское издание. М.: РЦ Фармединфо, 1998; 67—73.*
4. *Навашин С.М., Навашин П.С. Хлорамфеникол (левомицетин) в современной терапии бактериальных инфекций. Антимбиотики и химиотерапия. 1992; 37(4): 43—48.*
5. *Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М., 1982; 171—183.*
6. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985; 463.*
7. *Mariani L. Chloramfenicolo e tiamfenicolo. Clin ter 1978; 86 (3): 193—218 (итал.).*
8. *Shalit I., Marks M.I. Chloramphenicol in the 1980s. Medical Progress, 1985; June, 9—18.*

Рифамицины

Указатель описаний ЛС

Рифабутин
Рифампицин 865

Рифамицины — антибиотики широкого спектра действия. Однако быстрое распространение устойчивости ограничивает показания к их применению преимущественно туберкулезом и атипичными микобактериозами. Рифампицин также применяют при тяжелых формах некоторых других инфекций, когда лечение альтернативными антибиотиками неэффективно.

Антимикробная активность

Обладают широким спектром антимикробного действия (**табл. 33**). Действуют бактерицидно.

Механизм действия

Рифамицины подавляют ДНК-зависимый синтез РНК-полимеразы с формированием стабильного комплекса ЛС—энзим. Клетки полимеразы млекопитающих менее чувствительны к действию антибиотиков.

Резистентность к рифамицинам развивается быстро, ее возникновение связано с мутационными изменениями в РНК-полимеразе.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры представлены в **таблице 34** (см. также Раздел III).

Место в антимикробной терапии

Показания

Оба ЛС применяют для лечения туберкулеза и атипичных микобактериозов. Рифампицин также используют для санации носителей менингококка и *H. influenzae* типа B (профилактика менингита), при стафилококковых инфекциях, вызванных MRSA или коагулазонегативными стафилококками (обязательно в комбинации с другими антибиотиками), легионеллезе, лепре, бруцеллезе.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к рифамицинам.
- Беременность (первый и конец третьего триместра).
- Желтуха.
- Недавно (менее 1 года) перенесенный инфекционный гепатит.

Таблица 33. Антимикробная активность рифамицинов

Микроорганизмы	Рифампицин	Рифабутин*
Грамположительные микроорганизмы		
E. faecalis	++	++
L. monocytogenes	+	+
S. aureus	+++	++
S. aureus MR	+	Нет данных
S. epidermidis	++	++
S. pneumoniae	++	++
S. pneumoniae PR	±	±
S. pyogenes	++	++
S. viridans	++	++
Corynebacterium spp.	+	+
Грамотрицательные бактерии		
B. cepacia	-	-
B. fragilis	+	+
Brucella spp.	+	+
C. difficile	+	+
Chlamydia spp.	-	±
Clostridium spp. (кроме C. difficile)	+	+
E. coli	-	±
Enterobacter spp.	-	-
F. tularensis	+	+
H. influenzae	+	+
H. pylori	+	+
K. pneumoniae	-	-
Legionella spp.	++	++
M. avium/intracellulare	+	+
M. catarrhalis	+	+
M. fortuitum	-	+
M. tuberculosis	++	++
N. gonorrhoeae	++	+
N. meningitidis	++	+
P. aeruginosa	-	-
P. mirabilis	±	-
P. vulgaris	-	-
S. maltophilia	-	-
S. typhimurium	±	+

* Рифабутин превосходит рифампицин по степени активности *in vitro* в отношении *M. tuberculosis*;устойчивые к рифампицину штаммы *M. tuberculosis* в 25—40% случаев чувствительны к рифабутину. При минимальной подавляющей концентрации рифампицина ≤ 2 мг/л выделенные штаммы микроорганизмов рассматриваются как чувствительные, при МПК 2—4 мг/л — умеренно чувствительные, МПК ≥ 5 мг/л — устойчивые. По степени чувствительности к рифампицину и рифабутину *in vitro* грамположительные и грамотрицательные возбудители сравнимы.

Таблица 34. Фармакокинетические параметры рифамицинов

ЛС	Доза	C_{max}	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	F, %	СВ, %	Vd, л/кг	ВМ, %	ВЖ, %
Рифабутин	300 мг	375 нг/мл	2—4	16—45	95—100	73—85	8—9	5	30
Рифампицин		16,3 мг/л	1,5	6,1	95	89	1,6	15	60—65

Особенности применения

Беременность
Применение **не рекомендуется** в первом триместре беременности в связи с тератогенным эффектом, установленным у животных, в конце беременности — в связи с риском геморрагических осложнений у новорожденных.

Кормление грудью
Рифампицин в небольших количествах проникает в грудное молоко; данные о проникновении рифабутина в грудное молоко отсутствуют.

Педиатрия
Новорожденным и недоношенным назначают только по жизненным показаниям в связи с возрастной незрелостью ферментных систем печени. Данные о применении рифабутина у детей ограничены.

Гериатрия
Применять с осторожностью в связи с возможными возрастными изменениями функции печени.

Нарушения функции печени
Применять с осторожностью при указаниях на заболевания печени в анамнезе. Риск гепатотоксичности возрастает при тяжелых нарушениях функции печени.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания
Рифамицины (особенно рифампицин) являются индукторами ферментов системы цитохрома Р-450 и ускоряют метаболизм многих ЛС (**см. Раздел Ш**).

Побочные эффекты

- **ЖКТ** — боли в животе, тошнота, рвота, диарея.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Зрительные расстройства**.
- **Аллергические реакции** — сыпь, зуд.
- **Кроветворная система** — тромбоцитопения.
- **Гриппоподобный синдром** (чаще при нерегулярном приеме) — лихорадка, озноб, артралгия, миалгия, эозинофилия.
- **Печень** — повышение активности трансаминаз, уровня желчных кислот и билирубина, холестатическая желтуха, гепатит.

Хиноксалины

Указатель описаний ЛС

Диоксидин 750

Производные ди-N-окиси хиноксалина — синтетические антимикробные ЛС. В связи с токсичностью производные ди-N-окиси хиноксалина нашли преимущественное применение в ветеринарии.

В России в конце 70-х годов XX века в медицинскую практику были введены два ЛС этого класса — диоксидин (для парентерального применения) и хиноксидин (для приема внутрь). Последующее изучение их фармакокинетики показало, что действующим началом хиноксидина является диоксидин. Таким образом, хиноксидин — пероральная лекарственная форма диоксидина.

Антимикробная активность

Диоксидин обладает широким антимикробным спектром и высокой бактерицидной активностью. Антимикробная активность диоксидина представлена в **таблице 35**.

Таблица 35. Антимикробная активность *in vitro* диоксидина

Микроорганизмы	МПК, мг/л
Аэробы	
Actinomyces spp.	2,0
B. fragilis	0,06—2,0
B. melaninogenicus	0,5—2,0
Bifidobacterium spp.	2,0—4,0
Clostridium spp.	0,5—0,3
E. coli	3,9—250,0
K. pneumoniae	1,95—31,2
Lactobacillus spp.	16,0—32,0
M. tuberculosis	7,8—15,6
N. meningitidis	0,4—9,4
P. acne	8—32,0
P. aeruginosa	125—1000
P. multocida	250,0
P. vulgaris	3,9—125,0
Peptostreptococcus spp.	0,5—2,0
S. aureus	62,5—1000
S. enteritidis	7,8—31,2
S. typhi	3,9—7,8
Shigella spp.	1,95—7,8
Veillonella spp.	0,3—2,0
НАГ-вибрионы	1,0—62,0
Неидентифицированные грамотрицательные микроорганизмы	0,06—2,0

Таблица 36. Антимикробная активность in vitro диоксидина в аэробных и анаэробных условиях

Микроорганизмы	МПК, мг/л, в условиях	
	аэробных	анаэробных
E. coli	8,0—250,0	0,5—4,0
Klebsiella spp.	4,0—128,0	1,0—32,0
P. aeruginosa	31,2—1000,0	1,0—128,0
Proteus spp.	16,0—250,0	0,1—16,0
Serratia spp.	16,0—512,0	1,0—64,0
Staphylococcus spp.	65,2—1000,0	8,0—128,0
Streptococcus spp.	64,0—1000,0	4,0—256,0

Антимикробная активность диоксидина существенно повышается в анаэробных условиях (**табл. 36**).

Механизм действия

Механизм действия ди-N-окисей хиноксалина принципиально отличается от механизма действия других антимикробных ЛС. Их биологическая активность связана с наличием в молекуле двух N→O групп, характеризующихся высокой реакционной способностью и свойством активировать в организме в условиях анаэробиоза свободнорадикальные процессы.

Бактерицидное действие ЛС обусловлено повреждением биосинтеза ДНК микробной клетки, нарушением процесса ее деления и развитием необратимых структурных изменений в нуклеоиде и цитоплазме.

Активность производных ди-N-окиси хиноксалина повышается в анаэробных условиях, что объясняет их высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов.

Активация свободнорадикальных процессов в анаэробных условиях, в том числе у макроорганизма, по-видимому, определяет и ряд токсикологических свойств ЛС, а именно: мутагенное действие не только у бактерий, но и у человека и, возможно, повреждающее действие на клетки коркового слоя надпочечников.

Резистентность

К диоксидину может развиваться резистентность микробов *in vitro*. В клинике возможно развитие резистентности к ЛС условно-патогенных возбудителей гнойных инфекций. Однако, несмотря на почти 30-летний опыт применения в медицинской практике, она пока не имеет клинического значения.

Фармакокинетика, показания, противопоказания, предостережения, особенности применения диоксидина у разных категорий пациентов, лекарственные взаимодействия и побочные эффекты — см. Раздел Ш.

Место в антимикробной терапии

Показания

Диоксидин для системного применения используют **только у взрослых пациентов** в качестве резервного ЛС (при неэффективности и непереносимости менее токсичных антибиотиков, а также невозможности их применения по каким-либо другим причинам) при тяжелых формах инфекций:

- нижних отделов дыхательных путей (гнойный плеврит, эмпиема, абсцесс легкого);
- интраабдоминальных;
- кожи и мягких тканей (флегмоны, гнойные посттравматические, послеоперационные и ожоговые раны);
- раневой и ожоговой инфекций (местно).

Клиническое значение диоксидина для системного применения обусловлено его активностью в отношении штаммов бактерий, устойчивых к ЛС других антибактериальных групп, и эффективностью при различных гнойных инфекциях, вызванных устойчивыми, в том числе полирезистентными, штаммами бактерий.

Многие годы существует устойчивое заблуждение врачей о диоксидине как высокоэффективном ЛС для системного применения при тяжелых инфекциях. Однако антимикробная активность диоксидина *in vitro* в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов существенно уступает активности цефалоспоринов III—IV поколений, карбапенемов, фторхинолонов. Кроме того, эффективность диоксидина не доказана в контролируемых клинических исследованиях. Системное использование диоксидина следует ограничить также по причине высокой токсичности (мутагенные свойства).

Учитывая высокую бактерицидную активность и хорошую местную переносимость водных растворов диоксидина, их применяют для введения в полости и длительного орошения ран. Разработаны мазевые и азрозольные лекарственные формы для лечения тяжелых форм раневой и ожоговой инфекций.

Отмечался хороший эффект в результате применения хиноксидина при инфекциях мочевыводящих путей, в первую очередь, у пациентов с повреждением спинного мозга. Но в связи с внедрением в практику новых высокоэффективных пероральных антибактериальных ЛС, отличающихся существенно лучшей переносимостью, данное ЛС практически потеряло клиническое значение.

Литература

1. *Большаков Л.В. Динамика чувствительности клинических штаммов бактерий к диоксидину с 1984 по 1988 г. Антибиотики и химиотерапия , 1990; 35 (9): 17—8.*
2. *Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. М., Медицина, 1992. 332 с.*
3. *Гуськова Т.А., Зеленецкая В.С., Панков Ю.А. и др. Влияние диоксидина на кортикостероидную функцию надпочечников. Хим.-фармац. журн., 1983; 10: 1174—77.*
4. *Дурнев А.Д., Дубовская О.Ю., Нигорова Э.А. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизме мутагенного действия диоксидина. Там же, 1989; 23 (11): 1289—2391.*
5. *Лукомский Г.И., Овчинникова А.А., Жигалкин Г.В., Липницкий Е.М. Опыт применения диоксидина в хирургической практике. Антибактериальная терапия. Сб. Трудов ВНИХФИ. Ред. Падейская Е.Н. М., 1984; 58—66.*
6. *Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: итоги и перспективы применения в клинической практике. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, 1989, вып. 7: 1—18.*
7. *Падейская Е.Н. Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции. Инфекции и антимикробная терапия, 2001; 3 (5): 150—5.*
8. *Холодов Л.Е., Панова И.К., Тагиров Р.Ф. и др. Исследование клинической фармакокинетики антибактериального препарата диоксидин с применением дифференцированной импульсной полярографии. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения их фармакокинетики. Всесоюзн. конф., Тбилиси, 1982, ч. 2-я, 99—103.*

Другие антибактериальные ЛС

Указатель описаний ЛС

Аминитрозол
Гентамицин/дексаметазон
Диоксидин/метилурацил
Мупироцин 825
Неомицин/полимиксин B/дексаметазон
Спектиномицин 879
Кирин *782*
Тетрациклин/хлорамфеникол/колистиметат натрий
Фосфомицин
Фузафунжин 910
Биопарокс *734*
Хлорамфеникол/метилурацил 927
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин 928

Другие антибактериальные ЛС (и их комбинации) используются, в основном, в виде форм для местного применения при широком круге заболеваний:

Инфекционные заболевания глаз
- Блефарит

Хирургические инфекции
- Раневая инфекция

Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов
- Наружный диффузный отит
- Перихондрит ушной раковины
- Рожистое воспаление наружного уха
- Острый синусит

Инфекционные заболевания глаз
- Блефарит
- Конъюктивиты хламидийные

Хирургические инфекции
- Гидраденит
- Лимфагиит
- Мастит
- Панариций
- Раневая инфекция
- Флегмона
- Фурункулы, карбункулы
- Эризипелоид

Системно эти ЛС применяются при следующих заболеваниях:

Инфекции, передаваемые половым путем
- Сифилис

Урогенитальные инфекции
- Уретрит
- Хронический пиелонефрит
- Цистит

Хирургические инфекции
- Раневая инфекция
- Инфекционный артрит

Глава 4. Лекарственные средства для лечения туберкулеза

Указатель описаний ЛС

Комбинированные противотуберкулезные ЛС
Изониазид/пиразинамид
Изониазид/рифампицин/пиразинамид
Римкур 862
Изониазид/рифампицин/пиразинамид/этамбутол
Римстар 863
Изониазид/Рифампицин/Этамбутол
Изониазид/Этамбутол

Производные ГИНК
Изониазид 767
Протионамид 858
Этионамид

ЛС разных групп
Аминосалициловая кислота 712
ПАСК
Капреомицин
Пиразинамид 855
Тиоацетазон
Циклосерин 949
Этамбутол

Рифамицины
Рифабутин
Рифампицин 865

Хинолоны и фторхинолоны
Ломефлоксацин 807
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848

Активностью в отношении *M. tuberculosis* обладает целый ряд ЛС из различных фармакологических групп. Поскольку применение нескольких ЛС с различным механизмом действия обеспечивает нарушение разных звеньев жизненного цикла микобактерий и позволяет достичь быстрого бактерицидного эффекта, комплексность является одним из главных принципов лечения туберкулеза. Кроме того, комбинированная терапия замедляет развитие лекарственной устойчивости возбудителя.

С клинической точки зрения ЛС, применяемые при туберкулезе, подразделяют на:

ЛС первого ряда (основные)
Изониазид
Пиразинамид
Рифампицин
Стрептомицин
Этамбутол
ЛС второго ряда (резервные)
Амикацин
Канамицин
Капреомицин
Ломефлоксацин
Моксифлоксацин
Офлоксацин
Протионамид
Рифабутин
Циклосерин
Этионамид

Антимикробная активность

Ряд ЛС (производные ГИНК, аминосалициловая кислота, этамбутол, тиоацетазон) действуют преимущественно на микобактерии туберкулеза; некоторые из них (производные гидразида изоникотиновой кислоты) действуют также на микобактерии лепры. Другие ЛС (аминогликозиды, рифамицины, фторхинолоны), применяемые для лечения туберкулеза, обладают широким антимикробным спектром, включающим различные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, и широко используются для лечения разных инфекций, не вызываемых микобактериями. Активность капреомицина и циклосерина в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения, так как показания к их применению ограничены туберкулезом.

Самой высокой активностью в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) обладают изониазид и рифампицин.

Резистентность

Развитие резистентности МБТ к противотуберкулезным ЛС зависит от продолжительности их применения, режима лечения, дозы; правильный подбор комбинаций ЛС с учетом их синергизма и фармакокинетики замедляет развитие устойчивости.

Первичная устойчивость МБТ к изониазиду встречается у 32% впервые выявленных больных туберкулезом. Резистентность МБТ к изониазиду может быть слабой (до 1 мг/л), средней (до 10 мг/л) и высокой (до 25 мг/л).

Устойчивость МБТ к пиразинамиду при комплексной терапии практически не наблюдается.

Резистентность к этамбутолу развивается медленно. Встречается у 0,5—1,5% впервые выявленных пациентов с туберкулезом и у 2,5—4% длительно лечившихся пациентов.

Первичная устойчивость к протионамиду встречается в 1,4-7,8% случаев. Перекрестная устойчивость отмечается только с тиацетазоном. В условиях монотерапии устойчивость микобактерий туберкулеза к протионамиду достигает через 2 месяца 32%, а через 4 месяца — 82%. При комбинированной химиотерапии, особенно в сочетании со стрептомицином, развитие устойчивости МБТ к протионамиду значительно уменьшается (до 15% через 5 месяцев).

Первичная лекарственная устойчивость к циклосерину наблюдается в 10% случаев. При комплексной терапии случаев лекарственной устойчивости к этому ЛС отмечено не было.

Первичная устойчивость к аминосалициловой кислоте встречается редко и составляет 1,2—2,3%. При лечении в течение 2—3 месяцев устойчивость МБТ к аминосалициловой кислоте наблюдается в 15,4% случаев, через 6 месяцев — в 30%, через 1 год – в 70%. При сочетании аминосалициловой кислоты с изониазидом, стрептомицином, канамицином и другими ЛС развитие устойчивости значительно замедляется как к самой аминосалициловой кислоте, так и к другим противотуберкулезным ЛС.

Фармакокинетика

Большинство противотуберкулезных ЛС хорошо всасываются в ЖКТ. Исключение составляют аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, амикацин) и капреомицин, которые не всасываются при приеме внутрь и применяются только парентерально.

Многие ЛС хорошо распределяются в организме, проникая в большинство тканей и биологических жидкостей. Особенно высокой проникающей способностью обладают производные ГИНК. Изониазид создает терапевтические концентрации в спинномозговой, плевральной, асцитической жидкостях, что обусловливает его применение при туберкулезе любой локализации. Хорошей способностью проникать в полости и инкапсулированные образования обладают этионамид, протионамид и пиразинамид. Последние три ЛС не утрачивают активности в кислой среде казеозных масс. Высокий объем распределения характерен для этамбутола, рифамицинов, фторхинолонов, аминогликозидов.

Изониазид создает наиболее высокие внутриклеточные концентрации (в 50 раз превышают внеклеточные). Концентрации этамбутола внутри клеток превышают внеклеточные в 2 раза.

Метаболизм противотуберкулезных ЛС происходит преимущественно в печени. Скорость ацетилирования изониазида является генетически детерминированной. Выделяют три типа ацетиляторов изониазида: быстрые ацетиляторы (I тип), медленные ацетиляторы (II тип) и медленные ацетиляторы с ускоренной экскрецией препарата (III тип). Рифамицины (особенно рифампицин) являются индукторами микросомальных ферментов системы цитохрома Р-450 и способны ускорять метаболизм других ЛС.

Противотуберкулезные ЛС выводятся преимущественно с мочой.

Место в антимикробной химиотерапии

Основные ЛС используют главным образом при лечении впервые выявленного туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными микобактериями, однако они могут применяться и при лекарственно-резистентном туберкулезе в случае низкой степени устойчивости к ним и при наличии синергидных взаимодействий с резервными ЛС. Применение комбинированных ЛС, содержащих комбинации средств I ряда, наиболее оправдано в период амбулаторного лечения или у пациентов с плохой приверженностью лечению.

Резервные ЛС назначают в основном при лекарственно-резистентном туберкулезе, но они могут также использоваться у пациентов с распространенным туберкулезным процессом, массивным бактериовыделением или при непереносимости отдельных основных ЛС.

Противопоказания

Противопоказанием к применению всех противотуберкулезных ЛС является гиперчувствительность, а также следующие заболевания и состояния:

Заболевания ЦНС
Изониазид, циклосерин
Неврит зрительного нерва
Этамбутол
Поражения слуха
Аминогликозиды
Периферические нейропатии
Изониазид
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
Аминосалициловая кислота, этионамид, протионамид, тиоацетазон
Беременность
Этионамид, протионамид, фторхинолоны
Кормление грудью
Рифампицин, фторхинолоны
Дети
Фторхинолоны
Почечная недостаточность
Пиразинамид, тиоацетазон
Тяжелые заболевания печени
Пиразинамид, производные ГИНК, рифамицины, тиоацетазон, аминосалициловая кислота

Особенности применения

Беременность

Этионамид и протионамид противопоказаны.

Применение аминогликозидов возможно только по жизненным показаниям, так как они могут вызывать нефротоксический и ототоксический эффекты у плода. Есть сообщения о врожденной глухоте у детей, матери которых получали аминогликозиды.

Использование фторхинолонов не рекомендуется в связи с экспериментальными данными о хондротоксичности.

При применении изониазида следует соблюдать осторожность, так как описаны задержка психомоторного развития, возникновение миеломенингоцеле и гипоспадии, геморрагий (вследствие гиповитаминоза К).

Рифампицин не рекомендуют применять в связи с тератогенным эффектом у животных.

Безопасность применения рифабутина, циклосерина, аминосалициловой кислоты, тиоацетазона, капреомицина не определена.

Кормление грудью

Рифампицин противопоказан.

Применения фторхинолонов следует избегать в связи с экспериментальными данными о развитии артропатий у неполовозрелых животных.

Циклосерин, аминосалициловую кислоту, тиоацетазон, капреомицин, рифабутин не следует назначать в связи с отсутствием адекватных данных о безопасности.

Изониазид следует применять с осторожностью. Концентрации ЛС в молоке кормящих матерей аналогичны концент-

рациям в плазме крови. Есть сведения о развитии гепатита и периферических невритов у детей.

Данные о проникновении в грудное молоко этионамида, протионамида и этамбутола отсутствуют.

Пиразинамид проникает в грудное молоко в небольших количествах.

Педиатрия

Фторхинолоны на основании экспериментальных данных детям противопоказаны.

У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения изониазида в связи с незрелостью ферментов печени.

Рифампицин назначают новорожденным и недоношенным только по жизненным показаниям.

В связи с отсутствием адекватных данных о безопасности капреомицина его использование детям не рекомендуется.

Этамбутол не рекомендован детям до 2—3 лет вследствие невозможности адекватного контроля зрения.

Безопасность рифабутина, этионамида, протионамида у детей до 14 лет не установлена. Следует соблюдать осторожность при назначении аминогликозидов недоношенным и новорожденным, так как при их использовании в высоких дозах описаны ступор, вялость, кома, выраженное угнетение дыхания.

Осторожность следует соблюдать при применении циклосерина в связи с высокой токсичностью.

Гериатрия

Рифамицины следует применять с осторожностью в связи с возможными возрастными изменениями функции печени.

Пожилым людям может потребоваться снижение дозы этамбутола, капреомицина, циклосерина и фторхинолонов.

При применении фторхинолонов у пожилых увеличивается риск разрывов сухожилий.

При применении аминогликозидов необходимо контролировать слух, так как его нарушение у лиц пожилого возраста возможно даже при нормальной функции почек.

Нарушения функции почек

При почечной недостаточности рекомендуется избегать применения ЛС, оказывающих нефротоксическое действие (стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин). У пациентов с почечной недостаточностью значительно увеличивается периода полувыведения аминогликозидов; их дозы необходимо рассчитывать на основании клиренса креатинина, и, по возможности, проводить терапевтический лекарственный мониторинг.

При почечной недостаточности может потребоваться коррекция доз фторхинолонов, этамбутола, капреомицина (возрастание риска нефротоксичности).

Риск токсичности изониазида повышается при клиренсе креатинина меньше 10 мл/мин.

В связи с кумуляцией и риском нейротоксичности циклосерин противопоказан при клиренсе креатинина < 50 мл/мин.

При тяжелых заболеваниях почек противопоказан пиразинамид, тиацетазон, следует избегать применения аминосалициловой кислоты.

Нарушения функции печени

При тяжелых нарушениях функции печени возрастает риск гепатотоксичности изониазида. Он противопоказан больным с токсическими гепатитами, связанными с применением ГИНК, в анамнезе.

При тяжелых заболеваниях печени противопоказаны пиразинамид, производные ГИНК, рифамицины, тиоацетазон, аминосалициловая кислота.

Побочные эффекты

Побочные эффекты развиваются примерно у 10% пациентов, получающих противотуберкулезные ЛС. Наиболее характерные из них:

Аминогликозиды
Нефротоксичность, ототоксичность
Фторхинолоны
Поражения ЖКТ Нейротоксичность
Рифамицины
Гепатотоксичность

Изониазид
Нейротоксичность Гепатотоксичность
Аминосалициловая кислота
Поражения ЖКТ
Пиразинамид
Повышение уровня трансаминаз Гиперурикемия
Этамбутол
Поражения зрения
Этионамид, протионамид*
Нейротоксичность Поражения ЖКТ
Циклосерин
Нейротоксичность

* Протионамид менее токсичен, чем этионамид. Побочные эффекты протионамида наблюдаются у 20%, этионамида — у 30% пациентов

Взаимодействия

Риск **гепатотоксичности** повышается при сочетании:

протионамида с рифампицином,
изониазидом
тиацетазона с изониазидом,
рифампицином, пиразинамидом

Риск **нейротоксичности** повышается при сочетании:

протионамида с изониазидом,
циклосерином
тиацетазона с изониазидом

Нежелательно назначение следующей комбинации в связи с антагонизмом на микробном и фармакокинетическом уровнях:

этамбутол с протионамидом,
этионамидом

Устанавливаются ограничения в отношении следующих комбинаций при сопутствующих заболеваниях ЦНС, печени, почек, глаз (касаются в основном доз ЛС):

изониазид с пиразинамидом
изониазид с рифампицином
изониазид со стрептомицином
изониазид с этамбутолом.

Глава 5. Лекарственные средства для лечения грибковых инфекций

Указатель описаний ЛС

Полиены
Амфотерицин B[с, м] 723
Амфотерицин B липосомальный[с]
Натамицин[м] 828
Нистатин[м] 834

Азолы
Бифоназол[м] 735
Микоспор *823*
Бутаконазол*
Вориконазол[с]
Изоконазол[м] 766
Итраконазол[с] 773
Ирунин *771*
Кетоконазол[с, м] 778
Клотримазол[м] 793
Миконазол[м] 821
Оксиконазол[м] 842
Оксиназол*[м]
Омоконазол[с]
Флуконазол[с] 906
Дифлюкан *753*
Медофлюкон *813*
Микомакс *820*
Флукозан *905*
Эконазол[м] 960

Аллиламины
Нафтифин[м]
Экзодерил *959*
Тербинафин[с, м]

Противогрибковые ЛС разных групп
Аморолфин[м]
Гризеофульвин[с] 746
Калия йодид[с]
Каспофунгин*
Леворин[с, м] 800
Хлорнитрофенол[м]
Циклопирокс[м] 948

[м] ЛС для местного применения
[с] ЛС для системного применения

Противогрибковые средства (антимикотики) — разнообразные химические соединения, обладающие специфической активностью в отношении микроскопических грибов. В зависимости от химической структуры антимикотики делят на несколько групп с различными противогрибковыми спектрами, фармакокинетикой и клиническим применением при различных грибковых инфекциях (микозах). Выделяют антимикотики для **системного применения** (в/в или внутрь, хорошо всасываются из ЖКТ) и для **местного применения** (наружно или внутрь, плохо всасываются из ЖКТ).

Полиены

Полиены — группа природных антимикотиков, объединяющая ЛС для лечения поверхностных и тяжелых инвазивных микозов.

Антимикробная активность

Полиены обладают широким спектром противогрибковой активности. К амфотерицину B чувствительно большинство возбудителей микозов, в том числе *Candida spp., Aspergillus spp., C. neoformans, S. schenckii, B. dermatitidis, H. capsulatum, C. immitis, P. brasiliensis* и пр. Слабочувствительны к амфотерицину B возбудители зигомикоза (*Mucor spp., Rhizopus spp.* и др.). К амфотерицину B устойчивы дерматомицеты (*Trichophyton, Microsporum* и *Epidermophyton spp.*), *C. lusitaniae, A. terreus, A. nidulans и A. conicus, Trichosporon spp., P. boydii, S. prolificans, M. furfur* и *Fusarium spp.*

При местном применении полиены действуют преимущественно на *Candida spp.*

Полиены активны также в отношении некоторых простейших — трихомонад (натамицин), лейшманий и амеб (амфотерицин B).

Вторичная резистентность при использовании полиенов развивается редко.

Механизм действия

Полиены в зависимости от концентрации могут осуществлять как **фунгистатическое**, так и **фунгицидное** действие, обусловленное связыванием с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Фармакокинетика

Все полиены практически не всасываются при приеме внутрь и при местном применении.

При в/в введении амфотерицин В проникает во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.) и жидкости организма (плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную). Липосомальный амфотерицин В создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный. Площадь под фармакокинетической кривой липосомального амфотерицина В также больше, чем у стандартного препарата. Липосомальный амфотерицин В практически не проникает в ткань почек (поэтому менее нефротоксичен) и обладает более выраженными кумулятивными свойствами.

$T_{1/2}$ амфотерицина В (24—48 ч) при длительном применении за счет кумуляции в тканях может увеличиваться до 2 недель. Более подробные сведения о фармакокинетике амфотерицина В представлены в Разделе III.

Место в антимикробной терапии

Полиены для местного применения (нистатин, натамицин) используют преимущественно для лечения поверхностного кандидоза кожи и слизистых оболочек. Несмотря на выраженную токсичность, амфотерицин В до сих пор широко применяется для лечения тяжелых инвазивных микозов. Широкое использование менее токсичного липосомального амфотерицина В ограничено высокой стоимостью; его назначают только при невозможности применения, токсичности или неэффективности стандартного ЛС.

Азолы

Азолы являются наиболее многочисленной группой синтетических антимикотиков, включающей ЛС для системного и местного применения.

Антимикробная активность

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности. Системные азолы активны в отношении большинства основных возбудителей поверхностных и инвазивных микозов (**табл. 37**). Азольные антимикотики неактивны против зигомицетов (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* и др.) и некоторых других редко встречающихся микромицетов (например, *Rhodotorula spp.*, *Trichoderma spp.* и пр.).

Азолы, используемые местно, проявляют активность преимущественно в отно-

Таблица 37. Противогрибковая активность азолов для системного применения

Микроорганизмы	Флуконазол	Вориконазол	Итраконазол	Кетоконазол
Дерматомицеты	+++	++	+++	++
Зигомицеты	-	-	-	-
Феогифомицеты	+	+++	++	+
Aspergillus spp.	-	+++	+++	-
C. albicans	+++	+++	+++	++
C. glabrata	+	+++	+	+
C. krusei	-	+++	+	+
C. neoformans	+++	+++	+++	++
C. parapsilosis	+++	+++	+++	+++
C. tropicalis	+++	+++	+++	+++
Fusarium spp.	-	+++	-	-
P. boydii	-	+++	-	-
S. schenckii	+	++	+++	-

+ — слабочувствительные; ++ — чувствительные; +++ — высокочувствительные; - — резистентные

шении *Candida spp.*, дерматомицетов (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton spp.*) и *M. furfur*. Действуют на ряд других грибов, вызывающих поверхностные микозы. К ним чувствительны также некоторые грамположительные кокки и коринебактерии. Клотримазол умеренно активен в отношении некоторых анаэробов (бактероиды, *G. vaginalis*) и трихомонад.

Вторичная резистентность при использовании азолов развивается редко.

Механизм действия

Азолы ингибируют цитохром Р450-зависимую 14α деметилазу, катализирующую превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны; при этом создается преимущественно фунгистатический эффект. ЛС для местного применения могут создавать высокие локальные концентрации, действуя фунгицидно и в отношении некоторых грибов.

Фармакокинетика

Лекарственные средства системного применения

Азолы системного применения хорошо всасываются в ЖКТ (**табл. 38**). Флуконазол, вориконазол и итраконазол применяются внутрь и парентерально, кетоконазол — только внутрь. Для всасывания кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности желудочного содержимого, поскольку эти не растворимые в воде ЛС в кислой среде превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. На всасывание флуконазола и вориконазола уровень pH в желудке не влияет. Вследствие высокой биодоступности флуконазола при приеме внутрь его концентрации в плазме крови при пероральном и парентеральном применении существенно не различаются. Вориконазол отличается нелинейной фармакокинетикой: при удвоении дозы площадь под фармакокинетической кривой увеличивается в 4 раза.

Флуконазол и вориконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Флуконазол хорошо проникает через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры. Уровни флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляют 52—85% от концентрации в плазме крови. Итраконазол и кетоконазол плохо проходят через ГЭБ и создают очень низкие концентрации в СМЖ.

Итраконазол проникает преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира (печень, почки, большой сальник). Способен накапливаться в коже, включая эпидермис, ногтевых пластинках, легочной ткани, генитальном тракте, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные.

Все системные азольные ЛС, кроме флуконазола, метаболизируются в печени.

Кетоконазол, вориконазол и итраконазол выводятся преимущественно через ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазал выводится почками преиму-

Таблица 38. Фармакокинетические параметры азолов для системного применения*

ЛС	Доза,мг	C_{max}, мг/л	T_{max}, ч	$T_{1/2}$, ч	F, %	СБ, %	V_d л/кг	ВМ, %	ВЖ, %
Вориконазол	100	3,1—4,8	1—2	6—9	96	58	4,6	<5	<5
Итраконазол*	100	0,4	3—4	20—45	55—90**	99	НД	<1	<1
Кетоконазол	100	1,6	2—4	6—10	75	99	НД	7—10	<1
Флуконазол	100	5—8	1—2	30***	90	11	0,7	80	80

* Итраконазол в капсулах;
** При нормальной кислотности желудочного содержимого;
*** При почечной недостаточности может возрастать до 3—4 сут.

щественно в неизмененном виде. При гемодиализе итраконазол не удаляется из организма, концентрации флуконазола в плазме снижаются в 2 раза.

Лекарственные средства местного применения

Азолы практически не всасываются при нанесении на кожу, при интравагинальном введении всасываются на 3—10%. Создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей микозов кожи; длительно сохраняются в кожных структурах: например, $T_{1/2}$ бифоназола из кожи 19—32 ч).

Место в антимикробной терапии

Показания

- **Флуконазол** — поверхностный и инвазивный кандидоз, криптококкоз, системный трихоспороноз и малассезиоз, дерматомикозы; применяется также при эмпирической противогрибковой терапии и профилактике инвазивных микозов.
- **Вориконазол** — инвазивный аспергиллез, кандидоз, фузариоз и псевдоаллешериоз; применяется также при эмпирической противогрибковой терапии.
- **Итраконазол** — дерматомикоз (ЛС выбора), поверхностный и инвазивный кандидоз, аспергиллез и криптококкоз (альтернативное ЛС).
- **Кетоконазол** — поверхностный кандидоз и дерматомикозы (ввиду довольно высокой токсичности, нестабильной биодоступности и высокого потенциала лекарственных взаимодействий в значительной степени утратил свое значение после введения в клиническую практику флуконазола и итраконазола).
- Азолы для местного применения — поверхностный кандидоз, дерматомикозы (при онихомикозах малоэффективны).

Противопоказания

См. также Раздел III.

- Гиперчувствительность к ЛС группы азолов.
- Беременность (ЛС системного действия).
- Кормление грудью (ЛС системного действия).
- Нарушение функции печени (итраконазол, кетоконазол).

Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие ЛС данной группы следует применять с осторожностью.

Особенности применения

Беременность

ЛС системного действия в период беременности и кормления грудью **противопоказаны**. ЛС интравагинального введения не следует применять в первом триместре беременности. При наружном использовании следует соблюдать осторожность. В период лечения системными ЛС и в течение нескольких недель после его завершения женщины детородного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции.

Адекватные исследования безопасности азолов при беременности у людей не проводились. Имеются данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных. Кетоконазол может нарушать синтез эстрогенов.

Кормление грудью

Азолы проникают в грудное молоко. Наиболее высокие концентрации (близкие к уровню в плазме крови) создает флуконазол.

Нарушение функции печени

Применение итраконазола и кетоконазола **противопоказано**, так как возможна их кумуляция и развитие токсических эффектов. Вориконазол больным с печеночной недостаточностью можно назначать только в случаях, когда ожидаемая польза превосходит потенциальный риск (необходима коррекция дозы).

Особенности применения **в педиатрии, гериатрии** и у других категорий больных см. в Разделе III.

Взаимодействия

Нежелательные сочетания

Для системных азолов[1]

- Рифампицин.
- Изониазид.
- Терфенадин.
- Астемизол.
- Цизаприд.
- Хинидин.
- Пимозид.
- Пероральные антидиабетические ЛС.
- Непрямые антикоагулянты группы кумарина.

Недопустимые сочетания

Азолы для системного применения обладают высокой потенциальной способностью вступать в лекарственные взаимодействия, в наибольшей степени — кетоконазол, в наименьшей — флуконазол.

Биодоступность кетоконазола и итраконазола уменьшается под влиянием ЛС, снижающих кислотность в желудке (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H_2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, диданозин).

Все ЛС (в наименьшей степени флуконазол) являются ингибиторами цитохрома P450, поэтому могут нарушать метаболизм в печени других ЛС. При сочетании с пероральными антидиабетическими ЛС существует риск гипогликемии, с антикоагулянтами группы кумарина — риск кровотечений. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и показатели гемостаза (может потребоваться коррекция доз ЛС).

Под влиянием азолов могут увеличиваться концентрации в крови терфенадина, астемизола, цизаприда, хинидина и пимозида и повышаться риск тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий (сочетание недопустимо).

Концентрации азолов в крови снижаются под влиянием рифампицина и изониазида, что может стать причиной неудачи при лечении.

Побочные эффекты

Общие для системных азолов[2]

- **ЖКТ** — боли в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение, сонливость, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.
- **Аллергические реакции** — сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса—Джонсона (редко).
- **Гематологические реакции —** тромбоцитопения, агранулоцитоз.
- **Печень** — повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

Общие для местных азолов[1]

- **Кожа —** зуд, жжение, покалывание, гиперемия, отечность, мацерация, шелушение кожи, появление волдырей, аллергические реакции.

[1] Клинически значимые взаимодействия отдельных ЛС см. в Разделе III.

[2] Специфические побочные эффекты отдельных ЛС см. в Разделе III.

Ингибиторы синтеза глюкана

В настоящее время разрешено клиническое применение одного ЛС данной группы — каспофунгина, другие (микафунгин, анидулафунгин) проходят клинические испытания.

Антимикробная активность, механизм действия, фармакокинетика, противопоказания, предостережения, взаимодействия, побочные эффекты каспофунгина — см. Раздел III.

Место в антимикробной терапии

В настоящее время каспофунгин рассматривается в качестве ЛС выбора для лечения инвазивного кандидоза, альтернативного ЛС — для инвазивного аспергиллеза, резистентного к стандартному лечению.

Аллиламины

Аллиламины — синтетические антимикотики, применяемые преимущественно для лечения дерматомикозов. Они включают ЛС системного (тербинафин) и местного применения (тербинафин, нафтифин).

Антимикробная активность

Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности. К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton, Trichophyton* и *Microsporum spp.*), *M. furfur*, *Aspergillus spp.*, *C. neoformans*, *S. schenkii*, некоторые *Candida spp.*, а также возбудители гистоплазмоза, бластомикоза и хромомикоза. Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, прежде всего, их действие на возбудителей дерматомикозов имеет клиническое значение.

Механизм действия

Аллиламины оказывают преимущественно фунгицидное действие, связанное с нарушением синтеза эргостерола. Однако, в отличие от азолов, они блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу, который не относится к системе цитохрома P450.

Фармакокинетика, противопоказания, предостережения, особенности применения у разных категорий больных, взаимодействия, побочные эффекты — см. Раздел III.

Место в антимикробной терапии

Основными **показаниями** к применению аллиламинов являются микозы кожи и ее придатков, обусловленные дерматомицетами (*Epidermophyton, Trichophyton* и *Microsporum spp.*) и *M. furfur*. При ограниченном поражении кожи могут использоваться аллиламины для наружного применения, при других вариантах дерматомикозов — тербинафин для приема внутрь. Кроме того, тербинафин используют для лечения хромомикозов.

Лекарственные средства разных групп

Включают ЛС системного (гризеофульвин и калия йодид) и местного (аморолфин, циклопирокс) применения.

Фармакокинетика, противопоказания, предостережения, особенности применения у разных категорий больных, взаимодействия, побочные эффекты — см. Раздел III.

Место в антимикробной терапии

ЛС системного действия уступают по эффективности другим группам противогрибковых средств и превосходят их по токсичности, поэтому имеют в настоящее время ограниченное применение. Гризеофульвин — альтернативное ЛС при лече-

нии микозов кожи и ее придатков. Калия йодид используют только для лечения кожного и кожно-лимфатического спороторихоза.

ЛС местного применения назначают при онихомикозах, вызванных дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.

Литература

1. *Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A. Clinical mycology. New York, Edinburgh, London, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002.*
2. *Arikan S., Rex J.H. New agents for treatment of systemic fungal infections. Emerging Drugs 2000; 5(2): 135—60.*
3. *Dodds E.S., Drew R.H., Perfect J.R. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical application. Pharmacotherapy 2000; 20: 1335—55.*
4. *Kibbler C.C., Mackenzie D.W.R., Odds F.C. Principles and practice of clinical mycology. Chichester, New York: John Wiley & Sons; 1996.*
5. *Luna B., Drew R.H., Perfect J.R. Agents for treatment of invasive fungal infections. Otolaringologic Clinics of North America 2000; 33: 277—99.*
6. *Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D., et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30: 662—78.*
7. *Richardson M.D., Kokki M. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. 2nd ed. London: Current Medical Literature; 2001.*
8. *Stevens D.A., Bennet J.E. Antifungal agents. In: Mandell, Douglas, and Bennett's (eds) Principles and practice of infectious diseases. Fifth ed. Churchill Livingstone; 2000.*
9. *Sugar A., Lyman C.A. A practical guide to medically important fungi and diseases they cause. Hagerstown: Lippincott—Raven Publishers; 1997.*

Глава 6. Лекарственные средства для лечения вирусных инфекций

Указатель описаний ЛС

Аналоги нуклеотидов
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Абакавир 698
Диданозин 748
Залцитабин 757
Зидовудин 762
Ставудин 882
Ламивудин 797
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Делавирдин*
Ифавиренц
Невирапин 830
Ингибиторы ДНК-полимеразы
Видарабин*
Цитарабин
Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой
Ацикловир 727
Ганцикловир 739
Фамцикловир
Нуклеозидные аналоги широкого спектра действия
Рибавирин
Идоксуридин
Трифлюридин*
Ингибиторы протеаз
Ампренавир
Индинавир 770
Нелфинавир
Ритонавир 864
Саквинар*
Вирулицидные
Оксолин
Теброфен
Флореналь
Производные амантана
Адапромин
Амантадин
Дейтифорин
Римантадин
Тромантадин
ЛС разных групп
Аминокапроновая к-та
Аминометилбензойная к-та
Арбидол
Метисазон
Фоскарнет натрия*
Интерфероны
Индукторы интерферонов

Для лечения вирусных инфекций применяют противовирусные ЛС различных групп (**табл. 39**), которые избирательно подавляют репродукцию вирусов на различных этапах; при этом жизнедеятельность клеток макроорганизма существенно не нарушается. Последнее условие затрудняет разработку высокоэффективных противовирусных средств, т. к. на внутриклеточном этапе размножения метаболизм вирусов тесно связан с метаболизмом клеток, в которых они паразитируют. Более того, синтез вирусных геномов (транскрипция) и белков (трансляция), их транспорт и сборка новых вирионов осуществляется самими инфицированными клетками. Поэтому основным показателем клинической пригодности противовирусных ЛС служит химиотерапевтический индекс — отношение эффективности ЛС к его токсичности. ЛС, применяемые при лечении ВИЧ (нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеаз), получили название антиретровирусные.

Кроме того, в противовирусной фармакотерапии широко применяют:

- **интерфероны** — группу эндогенных низкомолекулярных белков (молекулярная масса от 15000 до 25000), обладающих противовирусными, иммуномодулирующими и противоопухолевыми свойствами. Альфа-интерфероны являются протеинами и продуцируются, в основном, В-лимфоцитами периферической крови. Бета- и гамма-интерфероны являются гликопротеинами и продуцируются соответственно фибробластами и Т-лимфоцитами;
- **индукторы интерферонов** — группу высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, стимулирующих продукцию эндогенных интерферонов.

Таблица 39. Классификация ЛС для лечения вирусных инфекций

ЛС	ВИЧ	Грипп, парагрипп	Герпес*	Гепатиты	Цитомегаловирусная инфекция	Аденовирусная инфекция
Аналоги нуклеотидов (препятствуют синтезу вирусных нуклеиновых кислот)						
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы						
Абакавир	+					
Диданозин	+					
Залцитабин	+					
Зидовудин	+					
Ставудин	+					
Ламивудин	+					
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы						
Делавирдин	+					
Ифавиренц	+					
Невирапин	+					
Ингибиторы ДНК-полимеразы						
Видарабин			+			
Цитарабин			+		+	+
Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой						
Ацикловир			+			
Ганцикловир			+		+	
Фамцикловир			+	+		
Нуклеозидные аналоги широкого спектра действия						
Рибавирин		+	+	+		
Идоксуридин			+			
Трифлюридин			+		+	+
Ингибиторы протеаз (препятствуют синтезу вирусных белков)						
Ампренавир	+					
Индинавир	+					
Нелфинавир	+					
Ритонавир	+					
Саквинавир	+					
Вирулицидные (действуют на внеклеточные вирионы)						
Оксолин			+			
Теброфен			+			+
Флореналь			+			+
Производные амантана (препятствуют адсорбции, проникновению и раздеванию вирусов)						
Адапромин		+				
Виру-Мерц Серол			+			
Дейтифорин		+				
Мидантан		+				
Римантадин		+				
ЛС разных групп						
Аминокапроновая к-та		+				
Аминометилбензойная к-та		+				
Арбидол		+				
Метисазон						
Триаптен (аналоги пирофосфата)		+	+	+	+	
Интерфероны						
Индукторы интерферонов						

* В том числе: герпетические стоматиты и гингивиты; генитальный герпес; герпетический энцефалит; реональный герпес; герпетические поражения глаз; опоясывающий лишай; ветряная оспа; герпес 6-го типа

Аналоги нуклеотидов, ингибиторы протеаз, вирулицидные, производные амантана и лекарственные средства разных групп

Противопоказания

Противопоказанием к применению антиретровирусных ЛС является их индивидуальная непереносимость, для других противовирусных ЛС список противопоказаний следующий:

- заболевания печени и почек;
- острые или хронические заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит в стадии обострения, панкреатит);
- тиреотоксикоз;
- беременность и период лактации;
- тяжелые заболевания ССС (например, острая коронарная недостаточность);
- психические заболевания, эпилепсия;
- угнетение функции костного мозга, злокачественные новообразования костного мозга, лимфогранулематоз;
- индивидуальная непереносимость.

Побочные эффекты

- Нарушение функции печени (повышение уровня билирубина и печеночных ферментов в крови).
- Нефротоксический эффект (повышение уровня мочевины и креатинина в крови).
- Подавление функции костного мозга (анемия, лейкопения, тромбоцитопения).
- Поражение ЦНС (головокружение, головная боль, судороги, атаксия, психоз и др.).
- Периферическая нейропатия.
- Поражение ЖКТ (тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, изъязвление слизистой оболочки желудка, панкреатит).
- Гипергликемия и сахарный диабет.
- Повышение риска кровотечения у больных с гемофилией.
- Кожные аллергические реакции.
- Поражение слизистых оболочек.

Интерфероны

Механизм противовирусного действия

Система интерферона — важнейший фактор неспецифического иммунитета. Ее действие направлено на распознавание и удаление чужеродной генетической информации, что обусловило использование препаратов интерферона в качестве противовирусных. Интерфероны обладают широким спектром противовирусной активности и не способствуют образованию резистентных форм вирусов. Кроме того, они оказывают иммуномодулирующее действие.

Образование интерферонов начинается с индукции. К индукторам их синтеза относятся геномы РНК-содержащих вирусов на стадии репликации или транскрипции, эндотоксины бактерий и т.д. Под действием интерферонов клетки макроорганизма начинают продуцировать ряд ферментов (протеинкиназа, 2-5А-синтетаза), которые разрушают информационную РНК вируса и препятствуют ее трансляции в вирусные белки.

Интерфероны

Природные интерфероны
Интерферон альфа
Интерферон бета
Интерферон гамма*
Комбинированные интерфероны
Комплексные интерфероны
Рекомбинантные интерфероны
Интерферон альфа-2a
Интерферон альфа-2b
Интерферон альфа-2c
Интерферон бета-1a
Интерферон бета-1b
Интерферон гамма*
Комбинированные интерфероны
Комплексные интерфероны

Место в клинической практике

Показания

ВИЧ-инфекция
В случае комбинированного применения интерферонов и антиретровирусных ЛС отмечается нормализация иммунологических показателей и уменьшение остроты течения инфекции более чем в 50% случаев; возможно исчезновение сывороточных маркеров заболевания.

Вирусные гепатиты (острые и хронические формы гепатита B, C и D)
Уменьшение интенсивности и продолжительности интоксикации; снижение частоты летальных исходов на 60% (при тяжелых инфекциях); исчезновение маркеров вирусной репликации (HBs и HBe-антигенов, специфической ДНК-полимеразы и др.); нормализация уровня сывороточных трансаминаз.

Цитомегаловирусная инфекция (в т.ч. осложняющая трансплантацию органов)

Рассеянный склероз, менингиты и менингоэнцефалиты

Герпес генитальный, герпетический стоматит, опоясывающий лишай
Заметное сокращение длительности рецидивов; уменьшение выраженности боли; удлинение периодов ремиссии у пациентов, получающих иммунодепрессанты; снижение риска развития опоясывающего лишая в 3 раза.

Подострый склерозирующий панэнцефалит
Введение альфа-интерферонов в спинномозговой канал или желудочки мозга характеризуется различной степенью клинического улучшения.

Респираторно-синтициальная инфекция
Внутримышечное введение альфа-интерферона детям раннего возраста имеет выраженный клинический эффект.

Кератиты и кератоконъюнктивиты (герпетические и аденовирусные)
Местное применение альфа- и бета-интерферонов снижает тяжесть и уменьшает длительность заболевания.

Папилломавирусные инфекции
Местное применение альфа-интерферонов приводит к исчезновению папиллом; после удаления папиллом при папилломатозе гортани терапия интерферонами в течение 1,5 лет обеспечивает полное излечение заболевания в 70% случаев.

Генитальные бородавки и остроконечные кондиломы
В 50—100% случаев исчезают через 6—10 недель после начала лечения.

ОРВИ, вызванные рино-, корона- и аденовирусами

Профилактика вирусных инфекций
Экстренная профилактика риновирусных, коронавирусных и аденовирусных инфекций (включая ОРВИ) в группах повышенного риска — у детей и лиц пожилого возраста. Профилактика цитомегаловирусной пневмонии и гепатитов при ВИЧ-инфекции или после трансплантации почек и костного мозга.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелые заболевания ССС.
- Тяжелые заболевания печени и почек (декомпенсированный цирроз печени, печеночная и почечная недостаточность).
- Заболевания щитовидной железы.
- Эпилепсия, психические заболевания.
- Беременность и период лактации.
- Нарушение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения).

Побочные эффекты

Побочные эффекты могут быть следствием индивидуальной непереносимости (гиперчувствительности), передозировки или длительного применения интерферо-

нов, имеют обратимый характер, а их выраженность зависит от дозы того или иного ЛС.

- Гриппоподобный синдром (ухудшение общего состояния, повышение температуры тела, озноб, гипергидроз, слабость, утомляемость, сонливость, апатия, астения, миалгия, артралгия, головная боль).
- ССС: транзиторная артериальная гипо- и гипертония, аритмии и тахикардия.
- ЦНС: судороги, галлюцинации, головокружения, депрессия, тревожные состояния.
- Периферическая нервная система: парестезии, нейропатии, тремор, потеря чувствительности.
- ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, вздутие живота, усиление моторики кишечника, изжога.
- Кожные покровы: кожные высыпания и зуд, экзантема, крапивница, сухость кожных покровов, выпадение волос, цианоз, периферические отеки.
- Изменение лабораторных показателей: лейкопения, тромбоцитопения, снижение уровня гемоглобина и гематокрита; повышение уровня некоторых печеночных ферментов, билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови; протеинурия, альбуминурия, повышение уровня мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови (редко).

Индукторы интерферонов

Механизм противовирусного действия

Индукторы интерферонов обладают широким спектром противовирусной активности, активируют синтез эндогенных интерферонов в различных органах и тканях (крови, кишечнике, печени, головном мозге, лимфоидных органах), оказывают иммуномодулирующее действие.

Полимерные соединения (двуспиральные РНК) способны стимулировать синтез интерферонов в различных клетках, включая клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и фибробласты. При этом лимфоциты (за исключением В-лимфоцитов) продуцируют преимущественно альфа-интерфероны, а фибробласты — бета-интерфероны. Двуспиральные индукторы интерферонов усиливают гуморальный иммунитет, повышая титр сывороточных антител при первичном иммунном ответе, сокращают индуктивный период антителообразования и увеличивают время циркуляции антител. Количество антителообразующих комплексов (АОК) при этом не увеличивается. Двуспиральные индукторы интерферонов оказывают также влияние на клеточный иммунитет, ускоряя РБТЛ, синтез ДНК Т-клетками и образование цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулируя активность естественных киллеров. Кроме того, они стимулируют синтез цитокинов, в частности интерлейкина-1 (ИЛ-1) и, возможно, других факторов роста и дифференцировки клеток.

Флуореноны обладают высокой интерфероиндуцирующей активностью. При этом синтез интерферонов Т-клетками осуществляется без помощи макрофагов (в отличие от их синтеза на фоне применения двуспиральных РНК).

Многие полифенолы, содержащие альдегидные группы, эффективно подавляют репликацию вирусов. Они способны взаимодействовать с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых соединений нуклеиновых кислот вирусов. Среди ЛС этой группы выделяются производные госсипола, которые характеризуются низкой токсичностью и относительно высокой интерфероиндуцирующей способностью, ускоряя синтез альфа- и бета-интерферонов в различных клетках.

Индукторы интерферонов

Синтетические соединения
Двухспиральные РНК
Криданимод (акридаионы)
Метилглукамина акридонацетат (акридаионы)
Тилорон (флуореноны)

Природные соединения
Двухспиральные РНК
Полифенолы
Индукторы интерферонов разных групп
Аминофиллин (метилксантины)
Амиодарон (бизофураны)
Бендазол (имидазолы)
Дипиридамол (метилксантины)
Дротаверин (изохинолины)
Кофеин (метилксантины)
Папаверина гидрохлорид (изохинолины)
Теобромин (метилксантины)
Теофиллин (метилксантины)

Место в клинической практике

Показания

- ВИЧ-инфекции.
- Герпетическая инфекция (генитальный герпес, опоясывающий лишай, герпетический гингивостоматит, герпетическая офтальмопатия).
- Нейровирусная инфекция (рассеянный склероз, энцефалиты различной этиологии, в т.ч. вызванные вирусами кори и эпидемического паротита).
- Гепатиты B, C и D.
- Грипп, парагрипп.
- ОРВИ, вызванные рино-, корона и аденовирусами.
- Арбовирусные инфекции (клещевой энцефалит, лихорадка Денге, вирусы лесов Семлики и Восточного энцефаломиелита).
- Респираторно-синтициальная инфекция.
- Цитомегаловирусная инфекция.
- Профилактика гриппа и других ОРВИ, вызванных вирусами парагриппа, риновирусами, РС-вирусом и аденовирусами; профилактика арбовирусных инфекций.

Индукторы интерферонов имеют ряд преимуществ по сравнению с интерферонами:

- не оказывают антигенного действия (в отличие от рекомбинантных интерферонов);
- способствуют синтезу сбалансированного количества эндогенных интерферонов (это предотвращает развитие побочных эффектов, обусловленных введением избыточных доз экзогенных интерферонов);
- их однократное введение приводит к длительной продукции эндогенных интерферонов в терапевтических дозах (для достижения аналогичного эффекта экзогенные интерфероны необходимо вводить многократно);
- некоторые индукторы интерферона обладают уникальной способностью стимулировать синтез эндогенных интерферонов в определенных органах и популяциях клеток, что в ряде случаев имеет определенные преимущества перед поликлональной стимуляцией иммуноцитов экзогенными интерферонами;
- низкая токсичность кагоцела и циклоферона, широкий спектр их биологической активности, наличие иммуномодулирующих свойств, хорошая растворимость в биологических жидкостях и способность легко выводиться из организма.

Основным недостатком индукторов интерферонов является то, что в некоторых случаях их применение не сопровождается синтезом эндогенного продукта вследствие гипореактивности организма. При этом повторное введение того же ЛС считается нецелесообразным. К недостаткам отдельных ЛС следует отнести:

- **Амиксин** — относительно высокая токсичность, образование устойчивых молекулярных комплексов с ДНК, что представляет опасность при длительном введении.
- **Ларифан, Ридостин** — невозможность преодоления ГЭБ; неспособность индуцировать синтез интерферонов при пероральном применении (из-за быстрой инактивации данных препаратов ферментами ЖКТ).

Противопоказания

- Беременность и лактация.
- Тяжелые заболевания печени, почек и крови.
- Аутоиммунные заболевания.
- Аллергические заболевания.

Побочные эффекты

К возможным побочным эффектам индукторов интерферонов относятся:

- повышение температуры тела и артралгия;
- диспепсия;
- снижение артериального давления;
- лейкопения, тромбоцитопения, анемия (не требуют специфического лечения);
- повышение уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Литература

1. *Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М., Медицина, 1998, 186 с.*
2. *Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М., Медицина, 1996, 238 с.*
3. *Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. М., Медицина, 1980.*
4. *Ершов Ф.И. Интерфероны (к 40-летию открытия). Вопросы вирусологии, 1998; 6: 247—252.*
5. *Ершов Ф.И., Чижов Н.П., Тазулахова Э.Б. Противовирусные средства. С.-Петербург, 1993, с. 104.*
6. *Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Голубев С.Н. Индукторы интерферона. Иммунология, 1998; 6: 43—46.*
7. *Инфекционные болезни. Под ред. В.И. Покровского. М., Медицина, 1996.*
8. *Чекнев С.Б., Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н. Праймирующее действие медицинских препаратов интерферона на клетки крови больных рассеянным склерозом. Иммунология, 2001; 1: 39—43.*

Глава 7. Лекарственные средства для лечения протозойных инфекций

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Паромомицин**

Диаминопиримидины
Пириметамин/сульфодоксин

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Рокситромицин 869
Рулид 871
Спирамицин 880
Ровамицин 868

Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Орнидазол
Тинидазол

Нитрофураны
Нифурател 838
Фуразолидон 916

Полиены
Амфотерицин В 723

Противопротозойные ЛС разных групп
Албендазол
Артеметер*
Артемизинин*
Артесунат*
Галофантрин*
Дапсон
Дигидроэметин*
Дилоксанид фуроат*
Йодохинол*
Меглумина антимонат*
Мефлохин
Пентамидин**
Примахин
Прогуанил
Хинин
Хлорохин
Эметин
Этофамид**

Для лечения протозойных инфекций, в т.ч. инфекций, передаваемых половым путем (трихомониаз, токсоплазмоз), оппортунистических инфекций (криптоспоридиоз, микроспоридиоз) используются ЛС многих групп **(табл. 41)**.

Наиболее широко представлены ЛС, применяемые при лечении и профилактике **малярии,** которые обладают различными механизмами действия:

- нарушение синтеза нуклеиновых кислот в клетках плазмодия — хлорохин, гидроксихлорохин, хинин;
- нарушение метаболизма фолиевой кислоты плазмодиев — прогуанил, пириметамин, сульфаниламиды;
- повреждение свободными радикалами клеточных мембран и внутриклеточных белков плазмодия — артемизинин и его производные.

Детально механизм действия ряда ЛС не установлен, а преимущественными видами действия являются гемошизонтоцидное, гистошизонтоцидное, гаметоцидное, гипнозоитоцидное **(табл. 40)**.

Таблица 40. Виды действия лекарственных средств, применяемых для лечения малярии

ЛС	Объект действия
Гемошизонтоцидное	
Артеметер	Бесполые эритроцитарные стадии плазмодия в крови
Артемизинин	
Артесунат	
Галофантрин	
Гидроксихлорохин	
Мефлохин	
Хинин	
Хлорохин	
Гистошизонтоцидное	
Доксициклин	Преэритроцитарные стадии плазмодия в печени
Пириметамин	
Примахин	
Прогуанил	
Тетрациклин	
Гаметоцидное	
Артеметер	Половые эритроцитарные стадии P.falciparum в крови
Артемизинин	
Артесунат	
Примахин	
Гипнозоитоцидное	
Примахин	Гипнозоиты в печени

Таблица 41. Классификация лекарственных средств для лечения протозойных инфекций

ЛС	Малярия	Амебиаз	Лямблиоз	Висцеральный лейшманиоз	ИППП		Опортунистические инфекции	
					Трихомониаз	Токсоплазмоз	Криптоспоридиоз	Микроспоридиоз
Аминогликозиды								
Паромомицин		+					+	
Макролиды								
Азитромицин							+*	
Кларитромицин							+*	
Рокситромицин							+*	
Спирамицин							+*	
Тетрациклины								
Доксициклин	+							
Тетрациклин	+							
Сульфаниламиды								
Сульфадиазин						+		
Сульфадимидин						+		
Сульфадоксин	+					+		
Нитрофураны								
Нифурател			+					
Фуразолидон			+					
Нитроимидазолы								
Метронидазол		+	+		+			
Орнидазол			+		+			
Тинидазол			+		+			
Диаминопиримидины								
Пириметамин	+					+*		
Пириметамин/сульфодоксин	+							
Комбинированные ЛС								
Ко–тримоксазол						+		
Полиены								
Амфотерицин В				+				
ЛС разных групп								
Албендазол (бензимидазолы)								+
Артеметер (терпенлактоны)	+							
Артемизинин (терпенлактоны)	+							
Артесунат (терпенлактоны)	+							
Галофантрин (фенантренметанолы)	+							
Дапсон (сульфоны)						+		
Дигидроэметин		+						
Дилоксанид фуроат		+						
Йодохинол		+						
Меглумина антимонат (производные пятивалентной сурьмы)				+				
Мефлохин (хинолины)	+							
Пентамидин (производные диамидина)				+				
Примахин (хинолины)	+							
Прогуанил (бигуаниды)	+							
Хинин (хинолины)	+							
Хлорохин (хинолины)	+	+						
Эметин		+						
Этофамид		+						

* Эффективность макролидов показана у отдельных пациентов.

Таблица 41а. Активность противомалярийных препаратов в отношении различных видов плазмодиев

ЛС	*P. falciparum*	*P. malariae*	*P. vivax*	*P. ovale*
Артеметер	+[6]	+	+	+
Артемизинин	+[6]	+	+	+
Артесунат	+[6]	+	+	+
Галофантрин	+[5]		+	
Гидроксихлорохин	±[1]	+	+[2]	+
Мефлохин	+[4]		+	
Пириметамин	+		+	
Пириметамин/сульфадоксин	+[3]	+	+	+
Примахин	+		+	+
Прогуанил	+	+	+	+
Хинин	+[3]	+	+	+
Хлорохин	±[1]	+	+[2]	+

[1] Высокий уровень резистентности.
[2] Снижение чувствительности выявлено в Новой Гвинее, Индонезии, Мьянме (Бирме), Вануату.
[3] Включая штаммы, резистентные к хлорохину.
[4] Включая штаммы, резистентные к хлорохину, и некоторые полирезистентные штаммы.
[5] Включая штаммы, устойчивые к хлорохину и пириметамину/сульфадоксину.
[6] Включая полирезистентные штаммы.

Активность противомалярийных средств в отношении различных плазмодиев представлена в **таблице 41а;** кроме того, хлорохин активен и в отношении амеб, а пириметамин — в отношении токсоплазм.

ЛС, используемые для лечения **амебиаза**, в зависимости от особенностей действия подразделяют на две группы:

- просветные (контактные) амебоциды, воздействующие на кишечные просветные формы;
- тканевые (системные) амебоциды.

К просветным амебоцидам, которые используют для лечения неинвазивного амебиаза (бессимптомных "носителей") и с целью профилактики рецидивов после завершения лечения тканевыми амебоцидами для элиминации амеб, оставшихся в кишечнике, относятся:

- дилоксанид фуроат;
- йодохинол;
- паромомицин;
- этофамид.

К тканевым амебоцидам, применяющимся для лечения инвазивного кишечного амебиаза и абсцессов любой локализации, относятся:

- хлорохин (действует на амеб, локализующихся в печени);
- дигидроэметин, эметин (действуют на амеб, локализующихся в стенке кишечника и печени);
- метронидазол (действует на амеб во всех местах локализации).

Литература

1. *Лысенко А.Я., Кондрашин А.В. Малариология. Женева, ВОЗ; 1999, 247 с.*
2. *Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Руководство. Женева, ВОЗ; 2002, 752 с.*
3. *Juckett, G. (1999). Malaria prevention in travelers. American Family Physician. 59(9), 2523—2530.*
4. *Strickland, G.T. (1991). Malaria. In G.T. Strickland (Ed.), Hunter's Tropical Medicine*
5. *Karbwang, J. & Harinasuta, T. (1992). Overview: Clinical pharmacology of antimalarials. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 23 (Supplement 4), 95—109*
6. *Malaria Foundation International. (2000).*
7. *Rosenblatt, J.E. (1999). Antiparasitic agents. Mayo Clinic Proceedings. 74(11), 1161—1175.*
8. *WHO model prescribing information. Drugs used in parasitic diseases. WHO, Geneva, 1990, 126 pp.*
9. *The use of essential drugs. 6-th report WHO exp comm 1995, 135 pp.*

Глава 8. Антисептики и раневые покрытия

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Борная кислота
Бриллиантовый зеленый
Гексетидин
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид/Тримекаин
Диоксиколь
Йод
Календулы настойка
Калия перманганат
Мирамистин
Мирамистин/Ультрализин
Пиклоксидин
Поливидон-йод
Поливидон-йод/ПАВ
Поливинилпирролидонйод/Калия йодид
Поливинилпирролидонйод/Калия йодид/ПАВ
Ртутная мазь желтая
Серебра нитрат
Сульфаниламид/Аминитрозол
Хлоргексидин
Гексикон *742*
Эвкалимина раствор (Эвкалипта прутовидного терпены)

Раневые покрытия
Альгинат/Фуразидин/Анилокаин
Мафенид
Фуразидин 915
Фурацилин/Альгинат натрия/Глюконат кальция
Хитозан/Фуразидин/Анилокаин
Шиконин

Антисептики используются при широком круге заболеваний:

Гинекологические инфекции
- Воспалительные заболевания органов малого таза

Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов
- Наружный диффузный отит
- Наружный ограниченный отит
- Перихондрит ушной раковины
- Синусит

Инфекционные заболевания глаз
- Кератиты грибковые
- Конъюктивиты инфекционные

Микозы
- Кандидоз полости рта

Хирургические инфекции
- Абсцессы
- Гидраденит
- Лимфагиит
- Мастит
- Панариций
- Парапроктит
- Пролежни
- Раневая инфекция
- Рожа
- Флегмона
- Фурункулы, карбункулы
- Эризипелои

Раневые покрытия, в состав которых входят антимикробные ЛС, используются в хирургической практике в комплексной терапии раневых инфекций.

РАЗДЕЛ II

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов
- Инфекции нижних дыхательных путей
- Урогенитальные инфекции
- Инфекции в акушерстве и гинекологии
- Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем
- Хирургические инфекции
- Инфекции сердца и сосудов
- Инфекции центральной нервной системы
- Сепсис
- Инфекционные заболевания глаз
- Инфекции желудочно-кишечного тракта
- Инфекции в онкогематологии
- Туберкулез
- Инфекционные заболевания
- Микозы
- Вирусные инфекции
- ВИЧ-инфекция и СПИД
- Паразитарные заболевания
- Антимикробная профилактика инфекций

Глава 9. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов

Тонзиллит и фарингит 209

Острый средний отит 214

Наружный ограниченный отит (фурункул наружного слухового прохода) 217

Наружный диффузный отит 219

Рожистое воспаление наружного уха 221

Перихондрит ушной раковины 223

Экзема наружного уха 225

Отомикоз 227

Синусит 229

Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс 235

Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и уха на сегодняшний день в структуре общей заболеваемости населения крупных промышленных городов стабильно занимают второе (19%) место (А.П. Сельцовский, 2002). В общей заболеваемости взрослого населения, обратившегося за поликлинической помощью, на долю заболеваний лор-органов приходится около 20% посещений. В структуре заболеваний лор-органов, выявленных по обращаемости, на долю острого гайморита приходится около 12%, острого среднего отита — около 10%. Чуть меньшая часть приходится на острый ларингит и тонзиллофарингит. Посещаемость поликлиник пациентами с острыми воспалительными заболеваниями лор-органов такова: зимой и осенью — около 25% посещений, весной — 30%, летом — около 20%.

Эти показатели заболеваемости имеют тенденцию к неуклонному росту в последнее десятилетие. Обусловлено это, главным образом, изменением видового состава патогенной микрофлоры, вызывающей острую воспалительную патологию верхних дыхательных путей, а также снижением чувствительности последней к антимикробным ЛС. Так, по данным Л.С. Страчунского и соавт. (2002) и мн. др., основными возбудителями бактериального воспаления верхних дыхательных путей (98,2%) на сегодняшний день являются *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, продуцирующие бета-лактамазу в 35—85% случаев, а также анаэробы.

Поскольку современная лечебная практика все больше и больше опирается на стереотипные, априорные (т. н. формулярные) лечебно-диагностические схемы, основной целью представленного ниже раздела является формирование у практического врача адекватных лечебно-диагностических стереотипов при лечении воспалительных заболеваний уха и верхних дыхательных путей, имеющих бактериальную природу.

Тонзиллит и фарингит

Указатель описаний ЛС

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Мидекамицин 819
Макропен 809
Рокситромицин 869
Рулид 871
Спирамицин 880
Ровамицин 868
Эритромицин 964

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Бензатин бензилпенициллин 730
Ретарпен 860
Феноксиметилпенициллин 903
Оспен 845

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Фарингит — воспаление слизистой оболочки глотки.

Тонзиллит — воспаление одного или нескольких лимфоидных образований глоточного кольца, чаще — небных миндалин.

Стрептококковый тонзиллит/фарингит — тонзиллит/фарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА — *S. pyogenes*).

Классификация

С учетом этиопатогенетических особенностей и практических подходов к терапии выделяют острую и хроническую рецидивирующую формы заболеваний.

Эпидемиология

Заболевают преимущественно дети в возрасте 5—15 лет и лица молодого возраста. Наибольшая заболеваемость наблюдается в весенне-зимний период. Фарингиты, вызванные вирусом гриппа, коронавирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, возникают преимущественно в зимние месяцы.

В конце XX столетия произошли существенные изменения в эпидемиологии БГСА-инфекций верхних дыхательных путей и, что особенно важно, их тяжелых осложнений (ревматическая лихорадка, синдром токсического шока), обусловленных "возрождением" высоковирулентных А-стрептококковых штаммов.

Этиология и патогенез

Наиболее значимым бактериальным возбудителем острого тонзиллита (ангины) и, в меньшей степени, фарингита является S. pyogenes (БГСА). Аденовирусы часто являются возбудителями острого фарингита, редко — тонзиллита. Другие возбудители: микоплазмы, хламидии, рино- и коронавирусы, вирусы гриппа и парагриппа, вирус Эпштейна—Барра, вирус Коксаки, стрептококки групп С и G, *Arcanobacterium haemoliticum, N. gonorrhoeae, C. diphtheriae* (дифтерия), анаэробы, спирохеты (ангина Симановского — Плаута—Венсана).

Источники инфекции:
- больные;
- бессимптомные носители (реже).

БГСА передается воздушно-капельным путем. Вероятность заражения увеличивается при высокой обсемененности и тесном контакте. Характерно быстрое распространение инфекции, особенно в организованных коллективах.

В патогенезе тонзиллитов/фарингитов определенную роль могут играть сниженные адаптационные способности организма к холоду, резкие сезонные колебания условий внешней среды (температура, влажность и др.), наличие хронических воспалительных процессов в полости рта, носа и придаточных пазух.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические признаки и симптомы острого БГСА-тонзиллита/фарингита в различные периоды представлены ниже:

Инкубационный период (от нескольких часов до 2—4 дней):
- познабливание или озноб;
- головная боль;
- общее недомогание;
- боль в горле, усиливающаяся при глотании.

Начало (острое):
- повышение температуры тела до 37,5—39° С;
- покраснение небных дужек, язычка, задней стенки глотки.

Развернутая клиническая картина (на 2-е сутки):
- миндалины:
  — гиперемия;
  — отек;
  — гнойный налет желтовато-белого цвета, легко удаляемый шпателем без кровоточащих дефектов;
  — регионарный углочелюстной лимфаденит;
  — артралгии и миалгии (нередко).

Осложнения

Тонзиллиты и фарингиты любой этиологии могут осложняться инфекциями соседних органов (средний отит, синусит, бронхит). Особую опасность представляют осложнения БГСА-тонзиллита/фарингита (**табл. 42).**

Таблица 42. Осложнения БГСА-тонзиллита/фарингита

Клинические проявления	Время развития
Ранние (гнойные)	
Отит, синусит, паратонзиллярный абсцесс, шейный лимфаденит	На 4—6-й день болезни
Поздние (негнойные)	
Постстрептококковый гломерулонефрит, токсический шок	На 8—10-й день болезни
Ревматическая лихорадка: ▪ задержка восстановления трудоспособности, которую нельзя объяснить другими причинами ▪ нестойкий субфебрилитет ▪ артралгии ▪ сердцебиение ▪ умеренное повышение СОЭ (сохраняющееся после перенесенного тонзиллита) в сочетании с ростом титров противострептококковых антител (антистрептолизин-О, антистрептокиназа, антистрептогиалуронидаза, анти-ДНК-аза В)	Через 2—3 недели после купирования симптомов тонзиллита. Факторы риска: ▪ контакт с ревматогенными штаммами БГСА ▪ наличие в анамнезе у пациента и/или членов его семьи ревматической лихорадки и ревматических пороков сердца

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Этапы диагностики **острого БГСА-тонзиллита/фарингита** представлены на **рисунке 13**.

Во всех случаях БГСА-этиология должна быть подтверждена микробиологическим исследованием мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки. При соблюдении правил техники забора образца чувствительность метода достигает 90%, специфичность — 95—99%. Современные экспресс-методы диагностики А — стрептококкового антигена в мазках из зева обладают высокой специфичностью (95—100 %), но сравнительно низкой чувствительностью (60—80 %), т. е. отрицательный результат не исключает стрептококковую этиологию заболевания. Кроме того, они не позволяют дифференцировать активную инфекцию от БГСА-носительства.

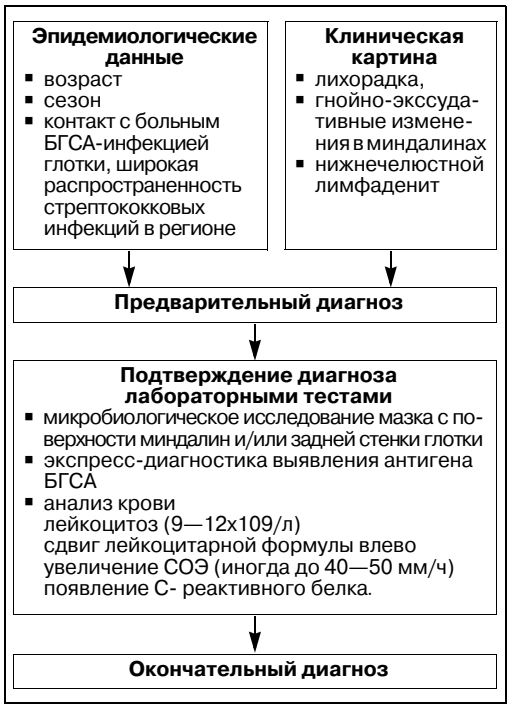

Рисунок 13. Диагностика острого БГСА-тонзиллита/фарингита

Диагноз **рецидивирующего БГСА-тонзиллита/фарингита** ставится на основании:

- клинических и эпидемиологических данных, указывающих на стрептококковую этиологию инфекции;
- отрицательных результатов микробиологических исследований между эпизодами заболевания;
- повышения титров противострептококковых антител после каждого эпизода болезни.

Дифференциальный диагноз

Острый БГСА-тонзиллит дифференцируют с острыми тонзиллитами другой этиологии:

Острый вирусный тонзиллит/фарингит:

- респираторные симптомы (кашель, ринит, охриплость голоса и др.);
- конъюнктивит;
- стоматит;
- диарея.

Скарлатина:

- бледность вокруг рта на фоне общей красноты лица;
- ярко-красный ("малиновый") язык;
- симптом Пастиа (темно-красные линии сливающихся петехий на сгибах и в складках кожи);
- обильное шелушение ранее пораженной кожи после снижения температуры тела.

Локализованная дифтерия ротоглотки:

- налет с миндалин снимается с трудом, не растирается на предметном стекле, не растворяется в воде, медленно оседает на дно сосуда;
- после удаления налета отмечается кровоточивость подлежащих тканей.

Ангинозная форма инфекционного мононуклеоза:

- начинается с распространенного поражения лимфатических узлов (шейных, затылочных, подмышечных, абдоминальных, паховых);
- симптоматика тонзиллита развивается на 3—5-й день;
- лейкоцитоз с преобладанием мононуклеаров (до 60—80%).

Ангина Симановского — Плаута—Венсана:

- слабо выраженные признаки общей интоксикации;
- односторонний язвенно-некротический тонзиллит;
- возможно распространение некротического процесса на мягкое и твердое небо, десны, заднюю стенку глотки и гортань.

Общие принципы лечения

Лечение острого вирусного фарингита симптоматическое (анальгетики-антипиретики, полоскания и ингаляции антисептиков и др.). Системная антибактериальная терапия не применяется.

При фолликулярном фарингите улучшение симптоматики происходит быстрее при применении местной антибиотикотерапии, позволяющей адекватно воздействовать на слизистую оболочку ротоглотки. С этой целью назначают фюзафюнжин в форме аэрозоля (по 4 ингаляции 4 р/сут), фюзафюнжин, обладающий антибактериальным и противовоспалительным действием, препятствует распространению воспаления в нижние отделы дыхательного тракта, а также способствует обратному развитию грануляций.

Схемы антибактериальной терапии БГСА-тонзиллита/фарингита представлены ниже.

Острый БГСА-тонзиллит/фарингит

ЛС выбора (схемы лечения):

В/м однократно:

Бензатинпенициллин 2,4 млн ЕД

Внутрь в течение 10 дней:

Амоксициллин по 0,5 г 3 р/сут;

Цефадроксил по 0,5 г 2 р/сут;

Феноксиметилпенициллин по 0,5 г 3 р/сут за 1 час до еды.

Бензатинпенициллин в/м целесообразно назначать при:

- сомнительной исполнительности больного в соблюдении режима применения антибиотика;
- ревматической лихорадке в анамнезе у больного или ближайших родственников;
- неблагоприятных социально-бытовых условиях;
- вспышках БГСА-инфекции в детских дошкольных учреждениях, школах, интернатах, училищах, воинских частях и т. п.

Феноксиметилпенициллин внутрь, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, рекомендуется преимущественно детям раннего возраста в соответствующих дозах (**см. Приложение**).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

При непереносимости бета-лактамных антибиотиков:

Внутрь в течение 4 дней:

Азитромицин 0,5 г 1 р/сут в 1-й день, затем 0,25 г 1 р/сут за 1 час до еды.

Внутрь в течение 10 дней:

Кларитромицин по 0,25 г 2 р/сут;

Мидекамицин по 0,4 г 3 р/сут за 1 час до еды;

Рокситромицин по 0,15 г 2 р/сут;

Спирамицин по 3 млн МЕ 2 р/сут;

Эритромицин по 0,5 г 3 р/сут за 1 час до еды.

Эритромицин при пероральном приеме чаще других макролидов вызывает побочные реакции, особенно со стороны ЖКТ.

При непереносимости бета-лактамных антибиотиков и макролидов:

Внутрь в течение 10 дней:

Клиндамицин по 0,15 г 4 р/сут;

Линкомицин по 0,5 г 3 р/сут за 1—2 часа до еды.

Рецидивирующий БГСА-тонзиллит/фарингит

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь в течение 10 дней:

Амоксициллин/клавуланат по 0,625 г 3 р/сут;

Цефуроксим аксетил по 0,25 г 2 р/сут (сразу после еды).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

При непереносимости бета-лактамных антибиотиков:

Внутрь в течение 10 дней:

Клиндамицин внутрь 0,15 г 4 р/сут;

Линкомицин внутрь 0,5 г 3 р/сут за 1—2 часа до еды.

Оценка результатов лечения

Критерии клинического излечения:

- нормализация температуры тела
- улучшение общего самочувствия
- исчезновение болей в горле
- регрессирование регионарного лимфаденита

Повторное микробиологическое исследование по окончании антибактериальной терапии показано:

- больным с ревматической лихорадкой в анамнезе
- при вспышках БГСА-тонзиллита/фарингита в организованных коллективах

- в период высокой заболеваемости ревматической лихорадкой в данном регионе

Под неэффективностью антибиотикотерапии острого БГСА-тонзиллита/фарингита следует понимать сохранение клинической симптоматики заболевания и положительные результаты микробиологических исследований по окончании курса лечения препаратами выбора, чаще — феноксиметилпенициллином. Неудачи в терапии отчасти могут быть обусловлены недостаточной исполнительностью пациентов в соблюдении назначенного режима лечения (прием препарата сразу после еды, уменьшение суточной дозы, раннее прекращение лечения и т. п.). В подобных ситуациях показано однократное *в/м* введение бензатинпенициллина (2,4 млн ЕД) . В остальных случаях рекомендуют повторный курс лечения одним из препаратов, применяемых при рецидивах БГСА-тонзиллита/фарингита (амоксициллин/клавуланат, цефуроксим аксетил, линкозамиды).

Ошибки и необоснованные назначения

Ошибки при лечении острого БГСА-тонзиллита/фарингита:

- необоснованное предпочтение местного лечения (включая антимикробные препараты) в ущерб системной антибиотикотерапии;
- недооценка клинической и бактериологической эффективности и безопасности пенициллинов;
- применение макролидов и линкозамидов в качестве средств I ряда у больных с хорошей переносимостью бета-лактамных антибиотиков;
- сокращение курса антибиотикотерапии при клиническом улучшении;
- неправильный выбор антибактериальных средств.

При БГСА-тонзиллитах/фарингитах не показано применение:

- сульфаниламидов и ко-тримоксазола (резистентность БГСА, токсичность);
- тетрациклинов (резистентность БГСА);
- хинолонов и ранних фторхинолонов (низкая природная активность).

Литература

1. *Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. Росс. ревматология, 1999; 4: 20—27.*
2. *Bisno A.L. Acute pharyngitis. N Engl J Med. 2001;18(3): 205—211.*
3. *Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 2002; 35: 113—125.*
4. *Gerber M.A. Comparison of throat cultures and rapid strep tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 820—824.*

Острый средний отит

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Тикарциллин/клавуланат 901

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894

Цефалоспорины
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Острый средний отит — острое воспаление слизистой оболочки барабанной полости и слуховой трубы.

Эпидемиология

Частота острого среднего отита составляет в среднем около 2,5%. Он диагностируется у 20—30% пациентов с патологией ЛОР-органов.

Этиология и патогенез

Основные возбудители:

- вирусы, вызывающие инфекции верхних дыхательных путей;
- стрептококки и стафилококки (как правило, колонизующие полость носа и носоглотку):
  — *S. pneumoniae* (33,5%) — чаще у детей,
  — *S. aureus*,
  — *S. pyogenes;*
- грамотрицательные бактерии (особенно у новорожденных), в том числе:
  — *H. influenzae* (32,3%),
  — *M. catarrhalis* (32,3%);
- анаэробы (при хроническом максиллярном синусите).

Пути проникновения инфекции в барабанную полость:

- основной — тубогенный (через слуховую трубу);
- другие — травматический; гематогенный; менингогенный (при первичном эпидемическом менингите).

Факторы, провоцирующие заболевание и отягощающие его течение:

- хронические заболевания полости носа и околоносовых пазух;
- аденоиды;
- хронический тонзиллит.

Клинические признаки и симптомы

Острый средний отит является заболеванием с выраженной стадийностью течения. Течение заболевания может быть как легким, так и тяжелым и затяжным с переходом в хроническую форму.

Острый евстахиит

- шум в ухе;
- ощущение заложенности;
- аутофония.

Данные объективных исследований:

- отоскопия — втяжение барабанной перепонки; укорочение светового конуса; возможно появление серозного экссудата в барабанной полости;
- аудиометрия и камертональное исследование — кондуктивная тугоухость.

Острое катаральное воспаление

- боль в ухе;
- ухудшение общего состояния;
- субфебрилитет.

Данные объективных исследований:

- отоскопия — гиперемия и утолщение барабанной перепонки; опознавательные знаки определяются с трудом или не определяются;
- аудиометрия и камертональное исследование — кондуктивная тугоухость.

Острое гнойное воспаление

- резкое усиление боли в ухе
- нарастание симптомов интоксикации:
  - — ухудшение общего состояния, температура тела достигает фебрильных цифр
  - — изменения в общем и клиническом анализах крови (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево).

Данные объективных исследований:

- отоскопия — выраженная гиперемия и выбухание барабанной перепонки, появление перфорации в барабанной перепонке;
- аудиометрия и камертональное исследование — значительная кондуктивная тугоухость, возможно наличие признаков нейросенсорных изменений слуха.

Постперфоративная стадия

- стихание боли в ухе (иногда резко)
- постепенная нормализация общего состояния.

Данные объективных исследований:

- отоскопия — перфорация барабанной перепонки, из которой поступает гнойное отделяемое;
- аудиометрия и камертональное исследование — кондуктивная тугоухость.

Репаративная стадия

- исчезновение боли;
- нормализация общего состояния.

Данные объективных исследований:

- отоскопия — исчезновение признаков воспаления; появление рубца на месте перфорации.

Острый средний отит занимает второе место среди всех заболеваний уха по частоте развития тяжелых **осложнений**, среди которых:

- вторичный гнойный менингит;
- абсцесс мозга;
- тромбоз сигмовидного синуса;
- лабиринтит;
- парез лицевого нерва;
- мастоидит;
- сепсис.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставится на основании жалоб пациента, клинической картины, данных отоскопии, аудиометрии и камертонального исследования.

Общие принципы лечения

На каждой стадии необходим индивидуальный подход к терапии. Важное значение придается лечению заболеваний, приведших к тубарной дисфункции (острый назофарингит и обострение хронического назофарингита, синусит, острый ринит и т. д.).

Вопрос о целесообразности применения системной антибактериальной терапии при остром среднем отите остается дискутабельным. Применение антибактериальных препаратов обязательно в случае:

- тяжелой общей симптоматики отита (выраженная общая интоксикация, признаки поражения ушного лабиринта или начинающийся мастоидит);
- наличия у больного тяжелой соматической патологии (сахарный диабет, заболевания почек и крови);
- осложненного течения отита;
- возраста детей менее 3 лет.

Большинство специалистов ввиду опасности возникновения тяжелых осложнений рекомендуют системное применение антибиотиков в детской практике.

Оптимальный выбор антибактериаль-

ного препарата основывается на результатах исследования отделяемого из уха с определением возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. Однако проведение подобного исследования не всегда возможно, кроме того, часто необходимо проведение немедленной антибактериальной терапии. Поэтому антибактериальная терапия является преимущественно эмпирической.

Острый средний отит

ЛС выбора являются бета-лактамные антибиотики:

Внутрь в течение 7—10 дней:
Амоксициллин по 500 мг 3 р/сут (у детей — 40 мг/кг в сутки в 3 приема).
Внутрь в течение 5—7 дней:
Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут (у детей — доза по амоксициллину 40 мг/кг в сутки в 3 приема).
Внутрь в течение 7 дней:
Цефуроксим аксетил по 0,5 г 2 р/сут (у детей — 30 мг/кг в сутки в 2 приема).
В/м в течение 3 дней:
Цефтриаксон 1 г 1 р/сут (у детей 50 мг/кг 1 р/сут).

У часто болеющих и получающих антибиотики детей возрастает риск инфекции, вызванной бета-лактамазопродуцирующими штаммами *H. influenzae*, поэтому использование амоксициллина нежелательно.

При аллергии к бета-лактамным антибиотикам применяют:

Внутрь в течение 5 дней:
Азитромицин 0,5 г 1 р/сут;
Левофлоксацин 0,5 г 1 р/сут;
Внутрь в течение 5 дней:
Кларитромицин по 0,5 г 2 р/сут.
Левофлоксацин противопоказан детям.

При тяжелом или осложненном течении назначают:

В/в в течение 2—5 дней:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 1,6 г 3 р/сут (с последующим переходом на прием внутрь амоксициллин/клавуланата 625 мг 3 р/сут).

Оценка эффективности лечения

Адекватная системная антибактериальная терапия, как правило, приводит к быстрому (в течение 24—48 ч) улучшению самочувствия больного, нормализации температуры тела, исчезновению общемозговой симптоматики. Нарушение слуха и ощущение заложенности уха могут оставаться до 1—2 недель после полного исчезновения других клинических симптомов и не требуют продолжения антибактериальной терапии.

Ошибки и необоснованные назначения

При выборе антимикробных ЛС следует помнить, что:

- ко-тримоксазол является токсичным препаратом, может вызывать тяжелые аллергические реакции. В России наблюдается высокая устойчивость к нему *S. pneumoniae* и *H. influenzae.*
- ампициллин значительно уступает по биодоступности (30—40%) при приеме внутрь амоксициллину (90%), поэтому малопригоден для применения в амбулаторных условиях
- гентамицин нельзя применять для лечения острого среднего отита, так как большинство основных возбудителей не входит в спектр его активности; кроме того, препарат отличается высокой токсичностью (ото- и нефротоксичность)
- новые фторхинолоны (левофлоксацин) являются препаратами резерва, поэтому их следует назначать только при высоком риске развития или состоявшемся осложнении среднего отита, а также в случаях неэффективности антибактериальной терапии другими препаратами. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.) характеризуются слабой природной активностью в отношении пневмококка, поэтому не должны применяться для лечения острого среднего отита
- в амбулаторных условиях не только нежелательно, но в большинстве случаев противопоказано парентеральное введение антибиотиков, за исключением цефтриаксона.

Наружный ограниченный отит (фурункул наружного слухового прохода)

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Борная кислота

Другие антибактериальные ЛС местного действия
Мупироцин 825

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефалексин 932
Оспексин 845

Ограниченный наружный отит, или фурункул наружного слухового прохода, — острое гнойное воспаление волосяного мешочка, сальной железы с ограниченным воспалением кожи или подкожной клетчатки перепончато-хрящевой части наружного слухового прохода.

Этиология

Заболевание возникает в результате проникновения микробов, чаще стафилококков (*S. aureus*), в сальные и волосяные мешочки при манипуляциях в наружном слуховом проходе различными предметами и пальцами (особенно в случаях гноетечения из уха).

Предрасполагающие факторы:

- нарушение обмена веществ (в частности, углеводного);
- неполноценное питание;
- авитаминозы;
- генерализованный фурункулез.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы:

- боль (ведущий симптом) сильная; иррадиирует в глаз, зубы, шею или диффузно распространяется по всей голове (дистантная тригеминальная отралгия); усиливается при разговоре и жевании;
- резкая болезненность возникает при надавливании на козелок и нижнюю стенку слухового прохода, при оттягивании ушной раковины;
- припухлость ушной раковины (инфильтрация может распространяться на мягкие ткани, окружающие ушную раковину, и на сосцевидный отросток);
- увеличение регионарных околоушных лимфатических узлов, их плотность и болезненность при пальпации;
- воспаление околоушной железы (при расположении фурункула на передней или нижней стенке слухового прохода в области проекции санториниевых щелей);
- повышение температуры тела и озноб (при интоксикации).

Данные объективных исследований:

- отоскопия — округлое возвышение гиперемированной воспаленной кожи, суживающее просвет слухового прохода.

Фурункул наружного уха чаще самопроизвольно вскрывается после созревания. В этот момент больной отмечает исчезновение боли, самочувствие постепенно улучшается. Средняя продолжительность заболевания — 7 дней, однако возможны рецидивы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз основывается на данных анамнеза, жалобах, результатах обследования (болезненность при надавливании на козелок, болезненное жевание и др.). Если фурункул локализуется у входа в слуховой проход, его можно видеть без помощи инструментов, в остальных случаях осмотр производят с помощью узкой ушной воронки. В начале заболевания заметен просвечивающий стержень, а после опорожнения — кратерообразное углубление на вершине инфильтрата, откуда выделяется гной.

Дифференциальный диагноз

В дифференциально-диагностическом плане следует исключить мастоидит (**табл. 43**). Рецидивирование фурункула нередко связано с диабетом, поэтому необходимо исследование крови и мочи на глюкозу и стерильность.

Таблица 43. Дифференциальная диагностика фурункула наружного уха и мастоидита

Симптомы	Фурункул наружного уха	Мастоидит
Припухлость и болезненность	В области прикрепления ушной раковины	В области сосцевидного отростка
Снижение слуха	—	+
Барабанная перепонка	Нормальная	Резко гиперемирована

Клинические рекомендации

В первые дни заболевания проводят консервативную терапию:

Внутрь в течение 5 дней:

Амоксициллин/клавуланат по 375 мг 3 р/сут;

Цефалексин по 250 мг 4 р/сут за 1 час до еды;

Цефадроксил по 250—500 мг 2 р/сут независимо от приема пищи.

Местно назначают:

Мупироцин в форме 2% кожной мази

Борный спирт + глицерол (1:1).

Турунду, пропитанную раствором, вводят в наружный слуховой проход.

Жаропонижающие и болеутоляющие средства — при необходимости в стандартных дозах.

Важное значение имеет общеукрепляющее лечение.

Хирургическое вскрытие проводят при:

- созревании фурункула (обычно на 4-й день заболевания);
- усилении болевого синдрома;
- возникновении опасности нагноения лимфатических узлов.

Разрез делают под кратковременным наркозом в месте наибольшего выстояния фурункула, затем удаляют стержень и гной, а образовавшуюся полость обрабатывают 5% йодной настойкой. Слуховой проход осушают и с целью дренажа вводят тампон, смоченный спиртом или гипертоническим раствором.

Оценка эффективности лечения

Применение антибактериальных препаратов, как правило, приводит к быстрому (в течение 2—3 суток) улучшению самочувствия больных и уменьшению симптоматики, что, однако, не исключает завершения полного курса терапии.

Наружный диффузный отит

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Бриллиантовый зеленый
Мирамистин
Ртутная мазь желтая
Серебра нитрат

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Сульфаниламиды
Сульфатиазол

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 807
Таваник 894
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Другие антибактериальные ЛС
Мупироцин 825

Другие ЛС
Витамины группы A, B, C, D, E
Ментол

Диффузный наружный отит — воспаление мягких тканей всего наружного слухового прохода (иногда распространяется на эпидермальный слой барабанной перепонки — мирингит).

Этиология и патогенез

Наиболее частыми возбудителями являются стрептококки, стафилококки, синегнойная палочка (*S. pyogenes, S. aureus, P.vulgaris, E.coli, P. aeruginosa*).

Диффузное воспаление наружного уха возникает в результате проникновения инфекции через мелкие травматические повреждения кожи, образующиеся при манипуляции больного в ухе.

Способствующие факторы:

- мацерация кожи вследствие химических или термических ожогов;
- аллергия;
- нарушения обмена веществ.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина заболевания складывается из симптомов, присущих мокнущей экземе и фурункулу уха.

Симптомы:

- зуд кожи;
- гнилостные выделения из уха;
- болезненность при надавливании на козелок.

Данные объективных исследований — отоскопия:

В острой стадии:

- гиперемия и инфильтрация кожи перепончато-хрящевой части слухового прохода;
- сужение слухового прохода;
- кашицеобразная масса, состоящая из десквамированного эпидермиса и гноя (в глубине слухового прохода);
- умеренная гиперемия барабанной перепонки, покрытой слущенным эпидермисом.

При хроническом течении:

- утолщение кожи слухового прохода и барабанной перепонки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основывается на клинической картине и данных отоскопии.

Дифференциальный диагноз

В случае необходимости проведения дифференциальной диагностики с инфекционным паротитом необходимо руководствоваться осмотром выводного протока железы на внутренней поверхности щеки. Также необходимо оценить характер слюны, выделяемой из устья выводного протока железы при массировании последней. В случае паротита слюна, как правило, мутная, секретируется в меньшем количестве. Для сравнения оценивают состояние выводного протока железы и характер выделяемой слюны на противоположной стороне.

Клинические рекомендации

Комплексное лечение диффузного наружного отита включает:

- диету, богатую витаминами;
- противовоспалительную терапию;
- местную антибактериальную терапию:
  Мупироцин 2% мазь 2 р/сут;
- благоприятное действие также оказывает физиотерапия (УВЧ-терапия; ультрафиолетовое облучение; лазеротерапия).

При выделениях из уха назначают:
Мирамистин 0,01% р-р — промывание слухового прохода теплым раствором с последующим тщательным высушиванием и припудриванием порошком борной кислоты.

При аллергическом характере заболевания применяют десенсибилизирующую терапию.

При зуде назначают местно:
Капли 1% раствора ментола в персиковом масле;
Сульфатиазоловая мазь 2% или желтая ртутная мазь 1—2%;
Серебра нитрата 2—3% р-р (ляпис) или Бриллиантовый зеленый 1—2% спиртовой р-р — смазывание слухового прохода.

При склонности к рецидивирующему течению показано назначение системных антибиотиков:
Внутрь в течение 7–10 дней:
Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Ципрофлоксацин 500 мг 2 р/сут.

При хроническом течении заболевания можно применять
Витамины групп A, B, C, D, E.

Оценка эффективности лечения

Назначение комплекса лекарственных препаратов, как правило, сопровождается быстрым (в течение 2—3 суток) улучшением самочувствия больных и уменьшением симптоматики, однако требует завершения полного курса терапии.

Рожистое воспаление наружного уха

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Спирамицин 880
Ровамицин 868
Эритромицин 964

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефалексин 932
Оспексин 845
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Другие антибактериальные ЛС
Мупироцин 825

Этиология и патогенез

Возбудителем рожистого воспаления является гемолитический стрептококк. Рожа наружного уха может возникнуть первично или вторично (при переходе процесса с кожи лица или головы).

Факторы риска:

- нарушение защитных иммунобиологических механизмов;
- инфицированные повреждения ушной раковины и слухового прохода — расчесы, трещины, царапины (особенно опасны при гноетечении из среднего уха).

Клинические признаки и симптомы

Симптомы:

- выраженная гиперемия и припухлость кожи всей ушной раковины, включая мочку уха;
- резкая болезненность при пальпации ушной раковины;
- повышение температуры тела (до 39—40 °С);
- озноб;
- жжение в области уха;
- пузырьки с серозным содержанием (при буллезной форме).

В тяжелых случаях рожистое воспаление может принять затяжное течение с периодическими ремиссиями и обострениями процесса; легкие случаи заканчиваются выздоровлением через 3—4 дня.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основывается на совокупности вышеперечисленных клинических симптомов.

Дифференциальный диагноз

Распознавание рожистого воспаления не представляет трудности, однако рожу наружного уха следует дифференцировать с:

- хондроперихондритом ушной раковины (в процесс не вовлекается мочка уха);
- мастоидитом (наблюдаются воспалительные изменения, включая дефект барабанной перепонки).

Признаками рожистого воспаления у больных с гнойным средним отитом является распространение красноты и припухлости за пределы уха и сосцевидного отростка.

Клинические рекомендации

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь в течение 8–10 дней:

Амоксициллин/клавуланат по 375 мг 3 р/сут;

Внутрь в течение 10 дней:

Амоксициллин по 250 мг 3 р/сут;

Цефалексин 250 мг 4 р/сут за 1 час до еды;

Цефадроксил 250 мг 2 р/сут независимо от приема пищи;

Цефуроксим аксетил 250 мг 2 р/сут сразу после еды.

Альтернативные ЛС (при аллергии к бета-лактамам):

Внутрь в течение 10 дней:

Эритромицин 0,5 г 4 р/сут до еды;

Спирамицин 3 млн МЕ 2 р/сут независимо от приема пищи.

Внутрь в течение 5 дней:

Азитромицин 500 мг 1 р/сут за 1 час до еды.

Местное лечение:

Аппликации на пораженный участок 2% мази мупироцина 3 р/сут 8—10 дней.

Применяют также **смазывание пораженной кожи** индифферентными или противовоспалительными мазями и **облучение пораженной кожи** ультрафиолетовыми лучами (эритемная доза).

Оценка эффективности лечения

Назначение антибактериальных препаратов, как правило, сопровождается быстрым (в течение 2—3 суток) улучшением самочувствия больных и уменьшением симптоматики, однако требуется завершение полного курса терапии.

Перихондрит ушной раковины

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Йод
Серебра нитрат

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Эритромицин 964

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Тетрациклины
Тетрациклин 898

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 807
Таваник 894

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902

Другие антибактериальные ЛС
Мупироцин 825

Перихондрит — диффузное воспаление надхрящницы наружного уха (как правило, в процесс вовлекается и кожа наружного уха).

Классификация

- серозный перихондрит;
- гнойный перихондрит (встречается чаще).

Этиология и патогенез

Наиболее распространенным возбудителем перихондрита являются грамотрицательные бактерии и *S. aureus*.

Пути проникновения инфекции в надхрящницу:

- травма ушной раковины;
- укус насекомого;
- ожог ушной раковины;
- обморожение ушной раковины.

Перихондрит может быть осложнением:

- фурункула наружного слухового прохода;
- гриппа;
- туберкулеза.

Клинические признаки и симптомы

Гнойный перихондрит:

- боль в ушной раковине или слуховом проходе (первый и основной симптом может предшествовать реактивной инфильтрации кожи наружного уха);
- припухлость (распространяется по всей ушной раковине, исключая мочку уха, носит бугристый характер);
- флюктуация (при образовании гнойного экссудата между надхрящницей и хрящом);
- сильная болезненность при пальпации ушной раковины;
- на далеко зашедших стадиях заболевания — гнойное расплавление хряща с отторжением некротических тканей, приводящее к рубцеванию, сморщиванию и обезображиванию ушной раковины.

Серозный перихондрит протекает менее бурно, чем гнойный.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз основывается на характерной клинической картине. В начале заболевания перихондрит следует дифференцировать с рожистым воспалением.

Клинические рекомендации

В первые дни заболевания рекомендуется местное и общее антибактериальное лечение.

Системная терапия:

Внутрь в течение 5 дней:

Азитромицин по 500 мг 1 р/сут за 1 час до еды.

Внутрь в течение 10 дней:

Эритромицин по 250 тыс. ЕД 4–6 р/сут;

Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут в начале еды.

Тетрациклин (или окситетрациклин) по 250 тыс. ЕД 4–6 р/сут;

Левофлоксацин 250 мг 1 р/сут.

В/в в течение 10 дней:

Цефотаксим по 2 г 2 р/сут.

Местное лечение:

Аппликации 2% мази мупироцина

Смазывание 5% настойкой йода,

10% р-ром серебра нитрата (ляписа).

При отсутствии противопоказаний обязательно проводят **физиотерапию** (УФ-облучение; УВЧ или СВЧ-лазеротерапию).

При появлении флюктуации необходимо **хирургическое вмешательство**:

- широкий разрез тканей параллельно контурам раковины;
- удаление некротизированных тканей;
- введение в полость абсцесса латексного дренажа;
- накладывание мазевой повязки на ухо.

Перевязки необходимо менять до 3 раз в день. После прекращения выделений накладывают тугую повязку на ушную раковину.

При вялом течении заболевания и неэффективности лечения необходимо:

- проведение витаминотерапии;
- введение гамма-глобулина, кислорода — местно.

Оценка эффективности лечения

Назначение антибактериальных препаратов, как правило, сопровождается быстрым (в течение 2—3 суток) улучшением самочувствия больных и уменьшением симптоматики, однако требуется завершение полного курса терапии.

Экзема наружного уха

Указатель описаний ЛС

Тетрациклины
Окситетрациклин

Другие ЛС
Гидрокортизон
Преднизолон

Экзема — серозное воспаление кожи с хроническим остророцидивирующим течением и полиморфизмом элементов сыпи (мелкие серопапулы или пузырьки на фоне отечной эритемы с мокнутием и образованием корок; крупнофестончатые очаги, эритематозно-шелушащиеся пятна и т. д.).

Классификация

Формы болезни:
- мокнущая (встречается у детей и взрослых);
- сухая (встречается преимущественно у взрослых и характеризуется обильным шелушением эпидермиса).

По течению заболевания экзему подразделяют на:
- острую (поражаются только поверхностные слои кожи);
- хроническую (поражаются поверхностные и глубокие слои кожи).

Этиология и патогенез

Экзема наружного уха развивается:
- в результате бактериального обсеменения кожи ушной раковины на фоне раздражения выделениями из уха при остром и хроническом гнойном и среднем отите; препаратами йода; каменноугольной и цементной пылью;
- после травматического воздействия при проникновении инфекции и ослаблении местной сопротивляемости организма;
- как проявление непереносимости различных веществ (аллергическая форма);
- на фоне общих заболеваний (диабет, некоторые формы нарушений обмена веществ).

В детском возрасте возникновению экземы способствуют:
- экссудативный диатез;
- рахит;
- туберкулез.

Клинические признаки и симптомы

Для начальной стадии острой экземы характерны следующие клинические признаки и симптомы:
- гиперемия;
- утолщение кожи ушной раковины и наружного слухового прохода;
- резкое сужение слухового прохода;

- постоянный и мучительный зуд в ушах;
- ссадины и расчесы;
- мелкие пузырьки с серозным содержимым, самопроизвольное вскрытие которых приводит к мокнутию;
- образование корок серовато-желтого цвета

При присоединении вторичной инфекции развивается ограниченный или диффузный наружный отит.

У больных с общими заболеваниями экзема принимает хроническое течение.

Для хронической формы экземы характерно:

- значительное сужение просвета наружного слухового прохода вследствие утолщения кожи ушной раковины;
- появление трещин и мокнутия у входа в наружный слуховой проход

Болезнь часто рецидивирует.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз основывается на данных анамнеза и клинических симптомах (краснота, утолщение кожи, мокнутие, корки или шелушение).

Острую форму экземы необходимо дифференцировать с:

- рожистым воспалением наружного уха (отсутствие зуда, резкая болезненность при пальпации пораженной области, четкая граница воспаления);
- диффузным наружным отитом (боль и болезненность преобладают над зудом, имеется гиперемия и инфильтрация);
- грибковым поражением наружного уха (данные микологического исследования — соскоб с кожи уха, микроскопия посевов на специальные питательные среды (Сабуро) для идентификации вида гриба).

Клинические рекомендации

Терапия экземы включает:

- лечение основного заболевания, явившегося причиной экземы;
- применение антигистаминных препаратов;
- ежедневный местный гигиенический туалет пораженной области эфиром или спиртом;
- припудривание тальком или окисью цинка (для уменьшения зуда);
- физиотерапию (УФ-облучение в субэритемных дозах и УВЧ).

При мокнущей форме:

Ежедневное орошение пораженной кожи аэрозолем гидрокортизона и окситетрациклина.

При шелушении:

Мази и кремы, обладающие противовоспалительным, сосудосуживающим, противозудным, антибактериальным, противогрибковым действием.

Наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 р/сут в течение 3—4 недель.

Удаление корок:

Предварительно размягчают растительным или вазелиновым маслом, после удаления накладывают мази:

Окситетрациклин;

Преднизолон.

Оценка эффективности лечения

Назначение препаратов, как правило, сопровождается быстрым (в течение 3—5 суток) улучшением самочувствия больных и уменьшением симптоматики, однако требует завершения полного курса терапии.

Отомикоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Кетоконазол 778
Клотримазол 793
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Аллиламины
Нафтифин
Экзодерил 959

Противогрибковые ЛС разных групп
Хлорнитрофенол

Отомикозом называется грибковое заболевание, обусловленное развитием на стенках наружного слухового прохода различного рода плесневых грибов: Aspergillius, Penicillium, Rhizopus, а также дрожжеподобных грибов рода Candida.

Этиология и патогенез

Факторы, способствующие развитию заболевания:
- предшествующие дерматиты области наружного слухового прохода;
- хронический гнойный средний отит;
- микротравмы кожи слухового прохода;
- длительная и бесконтрольная антибиотикотерапия;
- длительное местное применение глюкокортикоидов ;
- аллергия;
- нарушения обмена веществ;
- гормональные расстройства;
- нарушения функций серных желез;
- особые условия работы (заготовители утильсырья, гардеробщики, приемщики старых вещей и т. д.).

Грибы образуют густые сплетения мицелия, приводящие к воспалению кожи.

Клинические признаки и симптомы

Явные симптомы заболевания возникают лишь при прорастании мицелия в глубину кожи.

Симптомы:
- зуд в ухе (обычно сильный и постоянный);
- повышенная чувствительность кожи слухового прохода и ушной раковины;
- ощущение полноты, заложенности и шума в ухе;
- скудные выделения;
- боль в ухе (при отсутствии обострения выражена слабо);
- головная боль на стороне больного уха (у некоторых больных).

Данные объективных исследований — отоскопия:
- сужение слухового прохода на всем протяжении (выражено, как правило, не очень сильно — после удаления патологического содержимого барабанная перепонка хорошо обозревается);
- гиперемия стенок слухового прохода (менее выражена, чем при бактериальных наружных отитах);
- патологическое отделяемое в наружном слуховом проходе, напоминающее намокшую промокательную бумагу (характерный признак). Цвет отделяемого зависит от окраски мицелия гриба: черно-коричневый (*Aspergillus niger*), желтоватый или зеленоватый (*Aspergillus flavus* и *Aspergillus penicillium*), серо-черный (*Aspergillus fumigatus*) и т. д.

При плесневом отомикозе, вызванном грибами рода Penicillinium, в наружном слуховом проходе наблюдается жидкое серозное отделяемое, на фоне которого на всем протяжении слухового прохода (наибольшее количество в костном отделе и на барабанной перепонке) имеются легко снимающиеся желтовато-белые корочки мягкой консистенции. Отделяемое из уха, как правило, не имеет запаха.

Отомикозы, вызванные дрожжеподобными грибами рода Candida, по клинической картине напоминают мокнущую экзему наружного уха. Патологическое отделяемое при кандидамикозе может иметь вид беловатых или желтоватых корочек, отрубевидных чешуек или казеозных масс (беловатого цвета, мягкой консистенции), закрывающих просвет слухового прохода. При кандидамикозе процесс часто распространяется на ушную раковину и заушную область.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Отомикоз может быть с достоверностью распознан на основании осмотра, микроскопического исследования содержимого наружного слухового прохода, посева отделяемого на питательные среды (Сабуро и др.).

Клинические рекомендации

Лечение, как правило, начинают с назначения местных противогрибковых средств. Выбор препарата зависит от вида гриба, вызвавшего заболевание. Предварительно производят тщательную очистку наружного слухового прохода с помощью перекиси водорода. Затем в слуховой проход вводят ватные турунды, пропитанные местными лекарственными формами противогрибковых средств, и оставляют в больном ухе на 20 минут. Процедуру повторяют 1—2 р/сут в течение 2—3 недель.

Местная терапия:

Aspergillus niger, Aspergillus glaucus

Нитрофунгин (2% спиртовой р-р)

Candida spp.

Клотримазол (1% р-р или крем)

Candida albicans, Aspergillus glaucus

Экзодерил (1% крем).

Системная терапия:

Показана при неэффективности местных антимикотических средств или тяжелом течении заболевания:

Внутрь в течение 2–4 недель:

Флуконазол 50 мг 1 р/сут 1 раз в неделю

Кетоконазол 200 мг 1 р/сут.

Дополнительно могут назначаться десенсибилизирующие средства.

Эффективно промывание уха теплым раствором 0,01% мирамистина и 0,1% хинозолового спирта, удаление налетов и вливание капель 2—4% спиртового раствора салициловой кислоты. Применяют также смазывание кожи слухового прохода спиртом и 10% раствором серебра нитрата (ляписа).

Большое значение имеет правильное питание, богатое витаминами, и исключение из рациона продуктов, вызывающих у больного аллергические реакции.

Для предупреждения рецидивов заболевания после полного клинического выздоровления рекомендуют легкое протирание слуховых проходов 1 раз в день в течение месяца ватой, пропитанной противогрибковым средством.

Оценка эффективности лечения

Адекватное лечение, как правило, приводит к быстрому (в течение 7—8 суток) улучшению самочувствия больных и уменьшением симптоматики, однако необходимо завершение полного курса терапии и дальнейшее наблюдение.

Прогноз

При правильной диагностике и адекватной противогрибковой терапии благоприятный.

Синусит

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Калия перманганат
Мирамистин

Хиноксалины
Диоксидин 750

Другие ЛС
Гидрокортизон
Оксиметазолин
Назол *826*
Трипсин
Фенспирид
Эреспал *961*
Химотрипсин

Синусит — воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух

Эпидемиология

Острый синусит занимает 25—30% в структуре стационарной патологии ЛОР-органов. Он является наиболее частым осложнением острой респираторной вирусной инфекции (5—10%). Той или иной формой синусита в среднем страдает около 5—15% взрослого населения и 5% детей.

Классификация

В зависимости от длительности заболевания выделяют:

- острый синусит (продолжительностью менее 3 месяцев):
  — катаральный,
  — гнойный;
- рецидивирующий синусит (2—4 эпизода острого синусита в год);
- хронический синусит (продолжительностью более 3 месяцев):
  — катаральный,
  — пролиферативный:
    пристеночно-гиперпластический,
    полипозный,
    альтернативный,
  — атрофический,
  — казеозно-некротический,
  — экссудативный:
    серозный,
    гнойный.

В зависимости от локализации воспалительного процесса различают:

- **гайморит**, или верхнечелюстной синусит, — воспаление в верхнечелюстной пазухе;
- **этмоидит**, или решетчатый синусит, — воспаление в решетчатой пазухе;
- **фронтит**, или лобный синусит, — воспаление лобной пазухи;
- **сфеноидит**, или основной синусит, — воспаление клиновидной пазухи;
- **полисинусит** — воспаление одновременно в нескольких пазухах;
- **гемисинусит** — одновременное воспаление всех пазух на одной стороне черепа;
- **пансинусит** — воспаление всех околоносовых пазух.

При поли-, геми- и пансинусите в воспалительный процесс всегда вовлечены клетки решетчатого лабиринта, что объясняется их центральным расположением.

По тяжести течения синусит подразделяют на:
- легкий;
- средней тяжести;
- тяжелый.

Этиология

Основными возбудителями при остром синусите являются: *S. pneumoniae* (48%) и *H. influenzae* (12%), гораздо реже встречаются *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, анаэробы. При хроническом синусите существенно возрастает этиологическая роль анаэробов и грамотрицательных бактерий.

Патогенез

Пути инфицирования при остром синусите:
- основной — риногенный (через естественные соустья, посредством которых осуществляются аэрация и дренирование пазух);
- другие — гематогенный (в основном при детских инфекциях и сепсисе); травматический (примерно у 1% пациентов).

Местные факторы, предрасполагающие к возникновению и рецидированию острого риногенного синусита, включают в себя:
- искривление перегородки носа;
- гипертрофию носовых раковин;
- гипертрофию носоглоточной миндалины (у детей).

Фаза катарального воспаления при остром цистите характеризуется серозным пропитыванием слизистой оболочки и резким ее отеком.

При гнойном процессе больше выражена инфильтрация слизистой оболочки, поверхность которой покрыта гнойным отделяемым. Все слои слизистой оболочки при этом инфильтрированы лейкоцитами. Воспалительный процесс чаще всего распространяется на периост. Периостит в значительной мере способствует затяжному течению острого синусита; чреват местными и общими осложнениями.

Рисунок 14. Основные этапы патогенеза острого синусита

Факторы риска развития гайморита:
- анатомические аномалии:
  - — буллезная, парадоксально изогнутая средняя носовая раковина, гипертрофия решетчатого пузырька,
  - — излишняя пневматизация клеток решетчатой кости в области носового валика,
  - — развернутый, изогнутый, пневматизированный крючковидный отросток, искривление перегородки носа и др.;
- полипы и отек слизистой оболочки в области среднего носового хода;
- кариозный процесс в области корней 4—7-го верхних зубов, корни которых могут выстоять в полость пазухи.

Клинические признаки и симптомы

Общие симптомы острого синусита:
- слабость;

- головная боль;
- общее недомогание;
- субфебрильная или фебрильная температура тела.

Местные симптомы острого синусита:

- болезненность в области проекции пазух;
- тяжесть в области проекции пазухи и корня носа;
- заложенность носа на стороне воспаления;
- слизисто-гнойные или гнойные выделения;
- слезотечение;
- нарушение вкуса;
- скопление секрета в области среднего и общего носовых ходов, носоглотки.

Симптомы фронтита:

- боли и тяжесть в лобной области — усиливаются при наклоне головы вниз; нередко иррадиируют в глазные яблоки.

Симптомы сфеноидита:

- боли в затылочной области "в глубине" глазницы, за глазным яблоком;
- затекание патологического отделяемого в носоглотку.

Клиническая картина синусита в зависимости от тяжести течения заболевания:

- **легкий:**
  - — заложенность носа,
  - — слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа,
  - — температура тела до 37,5° С,
  - — головная боль,
  - — слабость,
  - — гипосмия,
  - — толщина слизистой оболочки на рентгенограммах околоносовых пазух менее 6 мм;
- **средней тяжести:**
  - — заложенность носа,
  - — гнойные выделения из носа,
  - — температура тела более 37,5° С,
  - — боль и болезненность при пальпации в проекции пазухи,
  - — выраженные общие симптомы воспаления,
  - — утолщение слизистой более 6 мм,
  - — полное затемнение пазухи или наличие уровня экссудата в 1 или 2 пазухах;
- **тяжелый:**
  - — выраженные общие и местные симптомы воспаления,
  - — температура тела более 38° С,
  - — полное затемнение пазух или наличие уровня экссудата жидкости более чем в двух пазухах,
  - — орбитальные или внутричерепные осложнения либо подозрения на них; наличие реактивного воспаления мягких тканей в области проекции пазухи.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для постановки диагноза синусита, наряду с оценкой жалоб больного и клинической картины, рекомендуют следующие исследования:

- пальпацию;
- перкуссию;
- риноскопию;
- рентгенологическое исследование околоносовых пазух в прямой и боковой проекции (при подозрении на острый синусит);
- компьютерную томографию околоносовых пазух (при подозрении на рецидивирующий или хронический синусит).

Данные клинического исследования позволяют не только объективно подтвердить диагноз синусита, но и определить:

- локализацию патологического процесса (какие конкретно пазухи изменены);
- вид изменения (утолщение слизистой оболочки и скопление экссудата);
- анатомические особенности строения (размеры) пазух (необходимо для проведения инвазивного лечения — пункции верхнечелюстной пазухи, трепанопункции лобной пазухи).

При пальпации и перкуссии повышенная чувствительность или болезненность определяется:

- при фронтите — в области передней и нижней стенок лобной пазухи;
- при гайморите — в области передней стенки верхнечелюстной пазухи;
- при этмоидите — в области переносицы.

При передней риноскопии определяются:
- гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа;
- гнойное отделяемое:
  — при гаймороэтмоидите и фронтите — в области среднего носового хода (в носоглотке),
  — при сфеноидите и заднем этмоидите — в области задних отделов верхнего носового хода (в носоглотке).

Диагностическая пункция верхнечелюстной и трепанопункция лобной пазух позволяют:
- определить наличие содержимого в просвете пазухи;
- определить характер содержимого (серозный, слизисто-гнойный или гнойный);
- получить материал для бактериологического исследования с целью выделения возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам;
- окончательно поставить диагноз острого гнойного синусита.

Показания для проведения диагностической пункции верхнечелюстной и трепанопункции лобной пазух определяются на основании клинической картины, данных осмотра, наличия затемнения или уровня жидкости в воспаленной пазухе при рентгенологическом исследовании.

Общие принципы лечения

Комплексное лечение синуситов включает в себя:
- **немедикаментозные мероприятия** — лечебные пункции пазух (при остром гаймороэтмоидите и остром гнойном фронтите); беспункционную аспирацию содержимого пазух с помощью синус-катетера "ЯМИК" (в случае упорного блока естественного соустья возможно введение в просвет пазухи двух пункционных игл); использование метода назального душа "Салин";
- **лекарственную терапию** — сосудосуживающие капли в нос оксиметазолин; системная антибактериальная терапия; системная десенсибилизирующая терапия (антигистаминные препараты второго поколения); муколитические средства (группы карбоцистеина и ацетилцистеина).

Лечебные пункции приводят к элиминации гнойного экссудата из пазухи, щадящему бужированию естественного соустья, более быстрому выздоровлению и предотвращают переход процесса в хронический.

Пункции верхнечелюстных пазух проводят через день. Патологическое отделяемое вымывают раствором антисептика:

Диоксидин 0,5—1% р-р;

Калия перманганат слабый р-р;

Мирамистин 0,01% р-р.

В случае возникновения полного или частичного блока соустья при промывании пазухи в нее вводят:

Гидрокортизон сусп.;

Трипсин р-р;

Химотрипсин р-р.

В случае упорного блока естественного соустья возможно введение в просвет пазухи двух пункционных игл.

Лобную пазуху промывают ежедневно через специальную канюлю, установленную во время трепанопункции.

Беспункционную аспирацию содержимого околоносовых пазух проводят при помощи синус-катетера "ЯМИК" по методу В.С. Козлова и Г.И. Маркова. Метод беспункционной аспирации позволяет удалить патологический секрет из всех околоносовых пазух (прежде всего — решетчатых клеток) и ввести в пазухи препараты (с диагностической и лечебной целью).

Метод назального душа заключается в эвакуации патологического содержимого околоносовых пазух при помощи системы переливания крови ("капельницы" старого образца).

Острый синусит

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь в течение 7—10 дней:

Амоксициллин/клавуланат по 0,625 г 3 р/сут;

Цефуроксим аксетил по 0,5 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь в течение 7—10 дней:

Амоксициллин по 0,5 г 3 р/сут.

При аллергии к бета-лактамным антибиотикам:

Внутрь в течение 5—7 дней:

Левофлоксацин 0,5 г 1 р/сут;

Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сут;

Азитромицин 0,5 г 1 р/сут.

Внутрь в течение 7—10 дней:

Кларитромицин по 0,5 г 2 р/сут.

При тяжелом течении — антибиотики парентерально (возможна ступенчатая терапия):

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут в течение 2—4 дней, затем внутрь 0,625 мг 3 р/сут в течение 7—10 дней;

Тикарциллин/клавуланат 3,2 г 3 р/сут в течение 2—4 дней, затем;

Амоксициллин/клавуланат внутрь 0,625 мг 3 р/сут в течение 7—10 дней;

Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут (или цефтриаксон в/в или в/м 1 г 1 р/сут) в течение 2—4 дней, затем

Цефиксим внутрь 0,4 г 1 р/сут в течение 7—10 дней.

Применение сосудосуживающих капель в нос способствует раскрытию соустьев пазух, улучшая отток содержимого.

При остром инфекционном рините и нетяжелых формах риносинусита целесообразно применение местной антибактериальной терапии, в частности фюзафюнжина, в спектр действия которого входит большинство возбудителей инфекций верхних дыхательных путей:

Фюзафюнжин по 4 ингаляции в каждую половину полости носа 4 р/сут в течение 7— 10 дней.

Кроме того, препарат обладает противовоспалительным действием, способствует уменьшению отечности слизистой оболочки полости носа и восстановлению мукоцилиарного транспорта. Для повышения эффективности лечения перед применением фюзафюнжина вводят местные сосудосуживающие средства. Назначение фюзафюнжина не исключает системную антибиотикотерапию.

При остром синусите можно применять фенспирид — препарат, обладающий противовоспалительным и H_1-блокирующим действием.

При остром синусите, возникшем в стационаре (как правило, у пациентов в ОРИТ, подвергнутых назонастральной или назотрахеальной интубации):

В/в в течение 5—7 дней:

Имипенем по 0,5 г 3 р/сут;

Меропенем по 0,5 г 3 р/сут;

Цефепим по 2 г 2 р/сут;

Цефтазидим по 2 г 3 р/сут

Обострение хронического синусита

Внутрь в течение 10—14 дней:

Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;

Левофлоксацин 0,5 г 1 р/сут;

Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сут.

В некоторых случаях требуются более длительные курсы антибактериальной терапии — до 4—6 недель. При упорном рецидивирующем течении показано хирургическое лечение.

При тяжелом течении обострения хронического синусита антибиотики назначаются парентерально (возможна ступенчатая терапия):

Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут в течение 2—4 дней, затем внутрь 0,625 мг 3 р/сут в течение 2—3 недель;

Левофлоксацин в/в 0,5 г 1 р/сут в течение 2—4 дней, затем внутрь 0,5 г 1 р/сут в течение 2—3 недель;

Моксифлоксацин в/в 0,4 г 1 р/сут в течение 2—4 дней, затем внутрь 0,4 г 1 р/сут в течение 2—3 недель;

Тикарциллин/клавуланат в/в 3,2 г 3 р/сут в течение 2—4 дней, затем амоксициллин/клавуланат внутрь 0,625 мг 3 р/сут в течение 2—3 недель

Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3—4 р/сут +
Метронидазол в/в 0,5 г 3 р/сут в течение 2—4 дней, затем
Цефиксим внутрь 0,4 г 1 р/сут +
Метронидазол внутрь 0,5 г 3 р/сут в течение 2—3 недель.

Показания к госпитализации:

- тяжелое клиническое течение острого синусита;
- подозрение на осложнение или его раз-

витие (флегмона орбиты, риногенный менингит, сепсис);
- острый синусит на фоне тяжелой сопутствующей патологии или иммунодефицита;
- невозможность проведения в амбулаторных условиях специальных инвазивных манипуляций.

Ошибки и необоснованные назначения

При синусите ошибочным является неназначение системной антибиотикотерапии и использование только растворов антисептиков для промывания полостей при пункции.

Неправильный выбор препарата (без учета основных возбудителей и спектра активности антибиотика). При остром синусите не следует назначать:
- линкомицин или клиндамицин (неэффективны в отношении *H. influenzae*)
- оксациллин (неактивен в отношении *H. influenzae*)
- гентамицин (неактивен в отношении *S. pneumoniae*)

Неправильный путь введения препарата:
- введение антибиотиков местно при промывании синусов
- в амбулаторных условиях не следует назначать антибиотики для парентерального введения
- в стационаре следует сокращать применение парентеральной терапии — при тяжелых формах синусита по мере улучшения состояния переходить на пероральный прием (ступенчатая терапия)

Неправильный выбор дозы (часто ниже необходимой).

Неправильный выбор режима дозирования:
- несоблюдение кратности приема
- неправильный прием препарата (без учета связи с приемом пищи)

Оценка эффективности лечения

Критерии эффективности лечения синусита:
- исчезновение общих симптомов:
  - — нормализация температуры тела
  - — улучшение общего состояния
- исчезновение местных симптомов:
  - — купирование болей в области проекции воспаленного синуса
  - — прекращение патологических выделений из носа
  - — нормализация риноскопической картины
- положительная динамика рентгенографической картины:
  - — восстановление пневматизации синуса
  - — отсутствие патологической флоры в промывной жидкости

Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс

Указатель описаний ЛС

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Тикарциллин/клавуланат 901

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Паратонзиллит — воспаление паратонзиллярной клетчатки.

Эпидемиология

Паратонзиллит является осложнением ангины или хронического тонзиллита и развивается преимущественно у лиц в возрасте от 15 до 30 лет. Заболевание одинаково часто поражает мужчин и женщин.

Классификация

На основании клинико-морфологических изменений выделяют три формы паратонзиллита:
- отечную;
- инфильтративную;
- абсцедирующую (паратонзиллярный абсцесс).

Этиология

Воспаление паратонзиллярной клетчатки чаще вызывают анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.* Среди аэробных возбудителей следует выделить: *S. aureus, S. saprophyticus, E. faecalis, E. faecium, Bacillus spp.* В настоящее время большинство выделяемых при паратонзиллитах микроорганизмов резистентны к незащищенным бета-лактамным антибиотикам (бензилпенициллину, ампициллину, амоксициллину).

Патогенез

- снижение защитной функции гисто-гематических анатомических барьеров в области анатомических границ небных миндалин;
- проникновение инфекционного агента (токсина) в паратонзиллярную клетчатку.

Клинические признаки и симптомы

Паратонзиллит обычно возникает спустя несколько дней после ангины. В подавляющем большинстве случаев наблюдается односторонний процесс. У пациентов, обращающихся за медицинской помощью, в 80—85% случаев наблюдается паратонзиллярный абсцесс (отечная форма воспаления встречается редко, инфильтративная — в 15—20% случаев). Частота определенной локализации абсцесса представлена в **таблице 44**.

Таблица 44. Частота локализации паратонзиллита в паратонзиллярном пространстве

Форма заболевания	Частота
Супратонзиллярный и передний абсцесс (между капсулой миндалины и верхней частью передней небной дужки)	Более 70%
Задний абсцесс (между капсулой миндалины и задней небной дужкой)	16%
Нижний абсцесс (между нижним полюсом миндалины и боковой стенкой глотки)	7%
Латеральный абсцесс (между средней частью миндалины и боковой стенкой глотки)	4%

Симптомы:
- боль в горле — резкая; односторонняя; затрудняющая глотание (впоследствии приводящая к невозможности глотания даже слюны);
- выраженные симптомы интоксикации — фебрильная температура; головная боль; "ломота" во всем теле;
- тризм жевательной мускулатуры разной степени выраженности.

Данные объективного исследования:
- асимметрия мягкого неба (отек и инфильтрация паратонзиллярной клетчатки);
- гиперемия и ограничение подвижности мягкого неба;
- регионарный лимфаденит;
- флюктуация в месте наибольшего выбухания неба (при абсцедировании);
- лейкоцитоз со сдвигом формулы влево.

Осложнения

Тяжелые осложнения паратонзиллита:
- парафарингит;
- флегмона шеи;
- медиастинит;
- сепсис.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз основан преимущественно на анамнезе (предшествующая ангина) и клинической картине. Обследование включает:
- клинический анализ крови;
- микробиологическое исследование материала, полученного при пунктировании абсцесса, и исследование чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам;
- посев из носа и ротоглотки на кровяной агар с целью исключения дифтерии;
- рентгенографию шеи и органов средостения (при опасности формирования флегмоны шеи и медиастинита).

Дифференциальный диагноз

Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс необходимо дифференцировать с:
- дифтерией и скарлатиной (пленчатые налеты в горле, отсутствие тризма, сыпь, данные бактериологического исследования);
- раком и саркомой (нет выраженных признаков воспаления, отсутствует острое начало);
- *редко:* аневризмой сонных артерий (определяется пульсация);
- ангиной Симановского — Венсана (отсутствие общей симптоматики; наличие кратерообразной язвы, дно которой покрыто некротическим налетом).

Клинические рекомендации

Лечение паратонзиллита проводится в стационаре. Основными лекарственными препаратами являются системные антибиотики. С учетом резкой боли при глотании или невозможности глотания антибиотики следует вводить парентерально или проводить ступенчатую терапию.

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в в течение 7—10 дней:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;

Цефтриаксон 1 г 1 р/сут;

Цефотаксим по 1 г 3 р/сут;

Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут.

Цефтриаксон, цефотаксим, цефуроксим применяют в сочетании с метронидазолом в/в 0,5 г 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в:

Клиндамицин по 0,6—0,9 г 3 р/сут;

Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут.

В составе комплексной терапии целесообразно применение антигистаминных ЛС.

При паратонзиллярном абсцессе рекомендуется активное хирургическое вмешательство:
- вскрытие абсцесса в месте наибольшего выбухания
- срочная абсцесс-тонзиллэктомия (при рецидивирующем абсцессе или дальнейшем распространении воспаления по клетчатке шеи)

При дальнейшем распространении гнойного процесса на клетчатку шеи, средостения необходимо срочное хирургическое вмешательство; при необходимости — продолжение лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, проведение активной дезинтоксикационной терапии.

Ошибка и необоснованные назначения

Наиболее частой ошибкой является неправильный выбор антибиотиков, в частности:
- незащищенных бета-лактамных антибиотиков (высокая резистентность возбудителей);
- аминогликозидов (ототоксичность; неактивны в отношении анаэробов);
- тетрациклинов (токсичность; высокий уровень резистентности);
- ко-тримоксазола (неэффективность, токсичность).

Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается на основании нормализации местной картины и общего состояния больного:
- отсутствие гноя при разведении краев разреза (после вскрытия абсцесса);
- исчезновение асимметрии и гиперемии мягкого неба;
- нормализация глотания;
- нормализация температуры тела.

Неэффективность лечения (сохранение первоначальных локальных симптомов) свидетельствует:
- об отсутствии чувствительности возбудителя к выбранному антибиотику и/или
- о недостаточности дренирования абсцесса (многокамерный, нижне-задний или боковой абсцесс).

Литература

1. *Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н., М.: Боргес, 2002.*
2. *Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М.: Универсум Паблишинг, 1996. — 176 с.*
3. *Миронов А.А. и др. Микрофлора паратонзиллярных абсцессов. Вестник оториноларингологии 1989; № 1: 49—52.*
4. *Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей, 2001.*
5. *Сельцовский А.П. Состояние здоровья и медицинское обеспечение населения Москвы. Здоровье столицы: Первая московская ассамблея: тез. докл. М., 2002; 7—10.*
6. *Солдатов И.Б. Лекции по оториноларингологии: Учебное пособие. 1994.*
7. *Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Антибактериальная терапия синусита. Антибиотики и химиотерапия. 1999.*
8. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антибактериальная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес. 2002.*
9. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (28th ed.). Ed. by D.Gilbert, R.Moellering, M.Sande. Antimicrobial Therapy Inc, New York, USA, 1998.*
10. *Holm S.T. Treatment of recurrent tonsillopharyngitis. J Antimicrob Chemother 2000; 45 (Topic T): 31—35.*

Современное значение пероральных цефалоспоринов

Цефалоспориновые антибиотики применяются в медицине около 40 лет. За это время синтезировано три поколения пероральных цефалоспоринов, включающих более 50 соединений этой группы. Большинство из них выпускаются в форме таблеток или капсул для взрослых, а также в виде порошка для приготовления суспензии для детей. Лекарственные формы выпуска препаратов пероральных цефалоспоринов, их режим дозирования у взрослых и детей представлены в **таблице 45**.

Антимикробная активность пероральных цефалоспоринов представлена в **таблице 46**.

К I поколению пероральных цефалоспоринов относятся **цефалексин** и **цефадроксил**. Эти препараты обладают преимущественным действием на грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, пневмококки), причем их природная активность ниже, чем у пенициллинов. Активность цефалоспоринов I поколения против грамотрицательных бактерий слабая, в основном они действуют на *M. catarrhalis* и внебольничные штаммы кишечной палочки. Другие энтеробактерии, а также гемофильная палочка устойчивы к цефалоспоринам I поколения. Антимикробная активность цефалексина и цефадроксила практически одинаковая, но цефадроксил характеризуется более длительным периодом полувыведения, что позволяет его дозировать с интервалом в 12 часов в отличие от цефалексина, который назначается каждые 6 часов. Строгое соблюдение столь частого приема препарата в амбулаторной практике сомнительно.

II поколение пероральных цефалоспоринов представлено двумя препаратами — **цефуроксим аксетилом** и **цефаклором**. Хотя цефаклор и относят к препаратам II

Таблица 45. Пероральные цефалоспорины, зарегистрированные в Российской Федерации

Поколения	Препараты	Формы выпуска*	Дозирование	
			Взрослые	Дети
I	Цефалексин	Таблетки 500 мг	0,25—1 г 4 р/сут	25—100 мг/кг/сут (в 4 приема)
		Капсулы 250 и 500 мг		
		Суспензия 125 и 250 мг в 5 мл		
	Цефадроксил	Таблетки 1 г	0,5—1 г 2 р/сут	30 мг/кг/сут (в 2 приема)
		Капсулы 250 и 500 мг		
		Суспензия 125 и 250 мг в 5 мл		
II	Цефаклор	Капсулы 250 и 500 мг	250—500 мг 3 р/сут	20—40 мг/кг/сут (в 3 приема)
		Суспензия 125, 250 и 375 мг в 5 мл		
	Цефуроксим аксетил (Зиннат)	Таблетки 125, 250 и 500 мг	250—500 мг 2 р/сут	20—40 мг/кг/сут (в 2 приема)
		Суспензия 125 и 500 мг в 5 мл		
III	Цефиксим	Капсулы 200 мг	200 мг 2 р/сут или 400 мг 1 р/сут	8 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)
	Цефтибутен	Капсулы 400 мг	400 мг 1—2 р/сут	7—14 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)
		Суспензия 180 мг/5мл		
	Цефподоксим проксетил	Таблетки 100 мг	200 мг 2 р/сут	10 мг/кг/сут (в 2 приема)

* Приведены для патентованных средств.

Таблица 46. Сравнительная природная антимикробная активность пероральных цефалоспоринов

Препараты	Микроорганизмы					
	Грамположительные		Грамотрицательные			
	Стрептококки, пневмококки	Стафилококки	Гонококки	H. influenzae	Enterobacteriaceae	
					E.coli, P.mirabilis, Klebsiella	Другие
Цефалексин Цефадроксил	+	++	+/-	0	+/-	0
Цефаклор	++	++	+/-	+/-	+/-	0
Цефуроксим аксетил	++	++	+	+	+	0
Цефтибутен	+/- *	0	++	++	++	+ **
Цефиксим	+	0	++	++	++	+ **
Цефподоксим проксетил	++	+/-	++	++	++	+ **

* Отсутствие активности против пневмококков.
** Отсутствие активности против *Serratia spp.*, *E. cloacae, C.freundii*.

поколения, по антимикробному спектру он, скорее, занимает промежуточное положение между цефалоспоринами I и II поколения. Цефаклор по сравнению с цефуроксим аксетилом проявляет слабую активность против гемофильной палочки и некоторых энтеробактерий (*Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.*). По действию на грамположительные бактерии цефаклор также уступает цефуроксим аксетилу. Последний является пролекарством и при приеме внутрь метаболизирует в стенке кишки до активного соединения — цефуроксима. Биодоступность цефуроксим аксетила увеличивается после приема пищи.

К III поколению пероральных цефалоспоринов относятся **цефиксим**, **цефтибутен** и **цефподоксим проксетил**. В отличие от парентеральных цефалоспоринов III поколения пероральные препараты обладают более слабой природной активностью в отношении пневмококков и практически лишены антистафилококковой активности. Кроме того, пероральные препараты существенно слабее действуют на некоторые энтеробактерии (*Serratia spp., Enterobacter spp., Citrobacter freundii*) и неэффективны в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.*).

Все пероральные цефалоспорины не метаболизируют в организме и имеют преимущественно почечный путь элиминации, поэтому при нарушении функции почек следует корректировать их режим дозирования (**табл. 47**).

Область клинического применения пероральных цефалоспоринов определяется исключительно спектром их антимикробной активности (**табл. 48**).

Основным показанием к применению пероральных цефалоспоринов I поколения являются стрептококковые или стафилококковые инфекции. Цефадроксил и цефалексин альтернативны природным и аминопенициллинам при лечении стрептококкового тонзиллита (ангины). Эти препараты эффективны при остром гнойном артрите, в этиологии которого доминируют стафилококки, а также являются основными средствами лечения неосложненных инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях. Из пероральных цефалоспоринов I поколения предпочтение следует отдавать цефадроксилу.

Наиболее широко в амбулаторной практике применяются пероральные цефалоспорины II поколения, однако по уровню антимикробной активности и фармакокинетике цефуроксим аксетил значительно превосходит цефаклор. Цефуроксим аксетил в настоящее время рассматривается как основной препарат для лечения

Таблица 47. Режим дозирования пероральных цефалоспоринов у взрослых при нарушенной функции почек (разовая доза в г/интервал в ч)

Препараты	Обычная доза	Дозирование в зависимости от клиренса креатинина			Гемодиализ	Перитонеальный диализ
		90—50 мл/мин	50—10 мл/мин	<10 мл/мин		
Цефалексин	0,5/6	0,5/6	0,5/8—12	0,5/12—24	0,25	0,25/8
Цефадроксил	0,5/12	0,5/12	0,5/24	0,25/24	0,5	0,5/24
Цефаклор	0,5/8	0,5/8	0,5/8	0,5/12	0,5	0,25—0,5/8
Цефуроксим аксетил	0,5/12	0,5/12	0,5/12	0,5/24	0,5	0,5/24
Цефиксим	0,4/24	0,4/24	0,4/24	0,2/24	0,2	0,2/24
Цефтибутен	0,4/24	0,4/24	0,2/24	0,2/48	0,4	0,4/24
Цефподоксим проксетил	0,4/12	0,4/12	0,4/24	0,2/24	0,4	0,2/24

Таблица 48. Область применения пероральных цефалоспоринов

Поколения	Препараты	Эмпирическая терапия	
		Основные показания	Возможное применение
I	Цефадроксил Цефалексин	Острый стрептококковый тонзиллит (ангина) Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: ▪ Фурункулы ▪ Панариций ▪ Фолликулит Стафилококковые инфекции нетяжелого течения	Острый гнойный артрит
II	Цефуроксим аксетил	Внебольничные респираторные инфекции: ▪ Пневмония ▪ Обострение хронического бронхита ▪ Острый средний отит ▪ Острый или рецидивирующий стрептококковый тонзиллит (ангина) Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей: ▪ Мастит ▪ Фурункулы Инфекции мочевыводящих путей: ▪ Пиелонефрит ▪ Бессимптомная бактериурия	Острый синусит Острый гнойный артрит Острый цистит Стафилококковые инфекции нетяжелого течения Стрептококковые инфекции Инфекции, вызванные *H.influenzae*
	Цефаклор	Внебольничные респираторные инфекции: ▪ Пневмония ▪ Острый или рецидивирующий стрептококковый тонзиллит (ангина) Острый средний отит	Обострение хронического бронхита Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей Инфекции мочевыводящих путей: ▪ Пиелонефрит ▪ Бессимптомная бактериурия
III	Цефиксим	Инфекции мочевыводящих путей: ▪ Пиелонефрит острый и обострение хронического ▪ Неуточненная инфекция мочевыводящих путей (как внебольничная, так и госпитальная) Кишечные инфекции (особенно у детей): ▪ Диарея ▪ Шигеллезы ▪ Брюшной тиф	Острая гонорея Внебольничные инфекции дыхательных путей: ▪ Обострение хронического бронхита ▪ Пневмония
	Цефтибутен	Инфекции мочевыводящих путей: ▪ Пиелонефрит острый и обострение хронического ▪ Неуточненная инфекция мочевыводящих путей (как внебольничная, так и госпитальная)	Острая гонорея Кишечные инфекции
	Цефподоксим проксетил	Внебольничные инфекции дыхательных путей: ▪ Обострение хронического бронхита ▪ Пневмония	Острый средний отит Инфекции мочевыводящих путей

любых внебольничных респираторных инфекций (наряду с амоксициллин/клавуланатом), причем при внебольничной пневмонии и хроническом бронхите он является препаратом выбора. Высокая эффективность цефуроксим аксетила отмечена у детей с острым средним отитом, а также при стрептококковом тонзиллите — в контролируемом исследовании показано, что этот препарат превосходит феноксиметилпенициллин в эрадикации *S. pyogenes*. Цефуроксим аксетил может назначаться при стафилококковых инфекциях кожи, мягких тканей (мастит, фурункулы) и при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей, главным образом пиелонефрите. В качестве альтернативы цефалоспоринам I поколения цефуроксим аксетил может применяться для лечения острого гнойного артрита, причем у детей раннего возраста он обладает преимуществом, так как в этиологии заболевания может иметь значение гемофильная палочка. Кроме того, это единственный цефалоспориновый антибиотик, доступный как для перорального (Зиннат), так и для парентерального (Зинацеф) введения, что открывает возможность проведения ступенчатой терапии, в том числе у амбулаторных больных. Переход с внутримышечного или внутривенного введения на прием препарата внутрь при достижении улучшения состояния обычно осуществляется на 2—3 сутки от начала парентеральной терапии.

Следует помнить о недостаточной активности цефаклора против гемофильной палочки, поэтому назначение препарата ограничено при хроническом бронхите и остром среднем отите, при которых эти возбудители доминируют.

Основными показаниями для применения пероральных цефалоспоринов III поколения являются неосложненные и осложненные инфекции мочевыводящих путей, причем препараты могут назначаться как при внебольничных, так и госпитальных инфекциях.

При внебольничных респираторных инфекциях значение пероральных цефалоспоринов III поколения ограничено вследствие не слишком высокой активности против пневмококков. Препаратом, назначение которого оправдано по этим показаниям, является цефподоксим проксетил, в меньшей степени — цефиксим.

Клинико-экономическая оценка применения ИРС19® для профилактики и лечения ОРВИ[1]

Заключительные выводы клинико-экономической оценки

ИРС19® является экономически оправданным для профилактики ОРВИ и гриппа у взрослых и детей, позволяет добиться экономии средств при осложненных формах этих заболеваний (синусите, фарингите, тонзиллите, бронхите), при рецидивах инфекции, а также при таком социально значимом заболевании, как бронхиальная астма. Широкое внедрение препарата **ИРС19®** в повседневную практику амбулаторных и стационарных учреждений здравоохранения позволит в масштабах страны повысить качество оказываемой медицинской помощи и добиться существенного снижения общественных затрат. Социальное значение препарата **ИРС19®** заключается еще и в том, что он позволяет уменьшить антибиотический прессинг, снизить вероятность появления штаммов возбудителей со сниженной чувствительностью к антибиотикам, уменьшить аллергизацию и предотвратить ятрогенные последствия применения противомикробных препаратов. Не меньшее значение имеет то, что с применением **ИРС19®** появляется реальная возможность снизить частоту медицинских манипуляций, что особенно актуально у детей, у которых проведение пункции максиллярного синуса, внутримышечные инъекции, да и сам процесс длительной болезни или госпитализации может нанести серьезную психическую травму. Клинико-экономические последствия применения **ИРС19®** у больных, страдающих бронхиальной астмой, характеризуются снижением расходов за счет уменьшения частоты обострений и их продолжительности. Следует учесть, что меньшее снижение частоты обострений предупреждает прогрессирование легочно-сердечной недостаточности, изменения архитектоники бронхиального дерева, появление гормонально зависимых форм заболевания с тяжелыми последствиями применения кортикостероидов. Поэтому применение **ИРС19®** будет способствовать еще большей экономии средств в части, касающейся отдаленных последствий этого заболевания.

Состав ИРС19®: Лизаты бактерий 43,27 мл, Глицин 4250,00 мг, Ароматизатор на основе Нерола 12,50 мг, Мертиолят натрия 2,50 мг, Очищенная вода до 100,00 мл

Состав лизатов бактерий: Streptococcus pneumoniae type I 1,11 мл, Streptococcus pneumoniae type II 1,11 мл, Streptococcus pneumoniae type III 1,11 мл, Streptococcus pneumoniae type V 1,11 мл, Streptococcus pneumoniae type VIII 1,11 мл, Streptococcus pneumoniae type XII 1,11 мл, Haemophilus influenzae type B 3,33 мл, Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae 6,66 мл, Staphylococcus aureus 9,99 мл, Acinetobacter calcoaceticus baumannii variety 3,33 мл, Moraxella catarrhalis 2,22 мл, Neisseria subflava flava variety 2,22 мл, Neisseria subflava perflava variety 2,22 мл, Streptococcus pyogenes group A 1,66 мл, Streptococcus dysgalactiae group C 1,66 мл, Enterococcus faecium 0,83 мл, Enterococcus faecalis 0,83 мл, Streptococcus group G 1,66 мл.

Показания к применению: Профилактика острых и обострения хронических забо-

[1] Полную версии статьи **"Клинико-экономическая оценка средств, применяющихся для профилактики и лечения ОРВИ"** можно найти в журнале "Качественная клиническая практика", специальный выпуск. Профилактика и лечение ОРВИ за 2002 г. **Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Ефременкова О.В.** (*Российский государственный медицинский университет, кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики*), **Карпов О.И.** *(Институт фармакологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, лаборатория фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики).*

леваний верхних дыхательных путей и бронхов. Острые и хронические бактериальные инфекции верхних дыхательных путей и бронхов: ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит; отит, а также осложнения гриппа и других вирусных инфекций.

Способ применения и дозы: В целях профилактики впрыскивают по 1 дозе препарата (1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора) в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2-х недель; в острой стадии заболевания впрыскивают по одной дозе препарата в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции. **ИРС19**® можно назначать как взрослым, так и детям с 3-х-месячного возраста.

Глава 10. Инфекции нижних дыхательных путей

Острый бронхит 245

Обострение хронического бронхита 247

Внебольничная пневмония 252

Госпитальная пневмония 261

Инфекции нижних дыхательных путей — одно из наиболее частых заболеваний человека как в амбулаторной практике, так и в стационаре. К ним относятся: **острый бронхит**, **хронический бронхит**, **пневмония внебольничная и госпитальная**, в том числе осложненная абсцедированием и эмпиемой плевры, **легочный туберкулез**(см. главу "Туберкулез").

Пневмония является одним из наиболее частых заболеваний человека. Ежегодная заболеваемость в России составляет 10—15%. Пневмония занимает четвертое место в структуре причин смерти и первое — среди инфекционных заболеваний. Смертность от пневмонии в нашей стране составляет около 18 случаев на 100 000 населения. В США летальность при пневмонии составляет 0,16% (примерно 75 000 человек в год), при этом среди амбулаторных больных — < 1%, у госпитализированных больных — 2,2—14%.

Наиболее точная классификация пневмонии построена по этиологическому принципу (пневмококковая, стафилококковая, легионеллезная и др.). Однако на практике этиологическая диагностика пневмонии плохо осуществима из-за недостаточной информативности и значительной продолжительности традиционных микробиологических исследований. В настоящее время принята классификация пневмонии, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, а также тяжесть течения заболевания и развитие осложнений. Данный подход позволяет со значительной долей вероятности предположить этиологию пневмонии и рекомендовать наиболее оптимальный режим антимикробной терапии.

По условиям возникновения пневмония подразделяется на:

- **внебольничную** — заболевание развилось вне лечебного учреждения (синонимы: домашняя, амбулаторная).
- **госпитальную** — заболевание развилось через 48 и более часов после поступления пациента в лечебное учреждение (синонимы: внутрибольничная, нозокомиальная); в зависимости от типа отделения, где находился пациент, выделяют **госпитальную пневмонию в нереанимационных отделениях** и **госпитальную пневмонию, связанную с ИВЛ (ГПивл)**.
- **аспирационную**.

Пневмония классифицируется также по тяжести протекания (нетяжелая, или легкая и среднетяжелая — тяжелая) и по характеру (неосложненная — осложненная).

Острый бронхит

Указатель описаний ЛС

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Джозамицин 747
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Мидекамицин 819
Макропен 809
Рокситромицин 869
Рулид 871
Спирамицин 880
Ровамицин 868
Эритромицин 964
Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Тетрациклины
Доксициклин
Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефаклор 930
Цефепим 935
Максипим 810
Цефиксим 936
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Острый бронхит (ОБ) — острое воспалительное заболевание бронхиального дерева, вызываемое различными инфекционными и неинфекционными агентами, проявляющееся остро возникшей респираторной симптоматикой при отсутствии легочного анамнеза.

Этиология

Основными инфекционными агентами, вызывающими ОБ, являются вирусы гриппа (типа А и Б), парагриппа, риновирусы, коронавирусы, респираторно-синтициальный вирус. Среди бактериальных агентов наиболее частыми возбудителями ОБ являются Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Bordetella pertusis. У детей и пациентов со сниженным иммунитетом возбудителями ОБ могут быть *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis.* Вирусы являются этиологическими агентами возникновения ОБ в 90% случаев, бактерии — лишь в 10%.

Причиной возникновения ОБ могут быть не только инфекционные агенты, но и ингаляционное воздействие некоторых химических соединений (двуокись серы, окислы азота, отравляющие газы, органическая пыль и др.).

Клинические признаки и симптомы

Симптоматика ОБ характеризуется наличием кашля с мокротой слизистого или слизисто-гнойного характера; у ряда пациентов кашель может сохраняться в течение 4—6 недель. Возможно повышение температуры до субфебрильных цифр. В некоторых случаях выявляются клинические признаки преходящей бронхиальной обструкции, подтверждаемые с помощью функциональных методов исследования. При ОБ, вызванном *M.pneumoniae*, наряду с респираторной симптоматикой могут отмечаться внелегочные проявления (фарингит, миалгии, лихорадка, миокардиты). Микоплазменные ОБ чаще возникают у молодых пациентов, в периоды вспышек микоплазменной инфекции.

Прогностически более тяжелое течение заболевания наблюдается при ОБ, вызванном вирусом гриппа, особенно у детей, а также у пациентов старческого возраста с множественной фоновой патологией.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

ОБ следует подозревать в случаях остро развившейся респираторной симптоматики при отсутствии легочного анамнеза. Диагноз ОБ не требует использования дополнительных методов исследования и ставится на основании клинической симптоматики. Наиболее характерными признаками ОБ являются:

- остро возникшая респираторная симптоматика (кашель, трудноотделяемая мокрота);
- отсутствие легочного анамнеза;
- отсутствие фоновой патологии;
- отсутствие выраженных нарушений бронхиальной проходимости.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится главным образом с пневмонией, инфекциями верхних дыхательных путей — синуситами, ринитами (аллергическими и инфекционными), напоминающими симптоматику ОБ из-за поступающего в бронхи воспалительного секрета из верхних дыхательных путей. Микробиологическое исследование мокроты при ОБ целесообразно проводить только в случаях затяжного течения заболевания. Поводом для дополнительного обследования пациента является наличие лихорадки, одышки, плеврита, а также затяжное течение заболевания.

Клинические рекомендации

В большинстве случаев при неосложненном течении ОБ антимикробная терапия не показана. Эффективность назначения антибиотиков для предупреждения бактериальной инфекции больным ОБ в настоящее время остается недоказанной. Проводится лишь симптоматическое лечение.

При ОБ, связанном с гриппозной инфекцией, целесообразно как можно более раннее назначение противовирусных препаратов (римантадин).

У некоторых категорий больных ОБ возможно назначение антибиотиков. К ним относятся, прежде всего, лица пожилого возраста с серьезной сопутствующей патологией и дети первых лет жизни. У этих пациентов повышен риск развития осложнений в виде пневмонии и обострений хронических заболеваний.

ОБ у лиц пожилого возраста и детей первых лет жизни

ЛС выбора (схемы лечения):

3 р/сут:

Амоксициллин внутрь взрослым — 500 мг, детям — 20 мг/кг.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

3 р/сут:

Цефаклор взрослым 500 мг, детям 20 мг/кг;

2 р/сут:

Цефуроксим аксетил взрослым 500 мг, детям 15—20 мг/кг.

При подозрении на ОБ микоплазменной этиологии

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 5—7 сут:

Азитромицин взрослым в первые сутки 500 мг, затем 250 мг 1 р/сут, детям 10 мг/кг в первые сутки, затем 5 мг/кг 1 р/ сут;

Джозамицин взрослым 500 мг 3 р/сут, детям 10—15 мг/кг 3 р/сут;

Кларитромицин взрослым 500 мг 1—2 р/сут, детям 7,5 мг/кг 2 р/сут;

Мидекамицин взрослым 400 мг 3 р/сут, детям 10 мг/кг 3 р/сут;

Рокситромицин взрослым 150 мг 2 р/сут, детям 3—4 мг/кг 2 р/сут;

Спирамицин взрослым 3 млн МЕ 2 р/сут, детям 375—750 тыс. МЕ 2 р/сут;

Эритромицин взрослым 500 мг 4 р/сут, детям 15 мг/кг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Доксициклин взрослым 100 мг 2 р/сут.

Обострение хронического бронхита

Указатель описаний ЛС

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Тетрациклины
Доксициклин

Хинолоны и фторхинолоны
Гатифлоксацин*
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Цефалоспорины
Цефаклор 930
Цефепим 935
Максипим 810
Цефиксим 936
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Хронический бронхит (ХБ) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся воспалением и морфологической перестройкой бронхиальной слизистой и протекающее с обострениями и ремиссиями.

Инфекция является причиной обострения заболевания в 50—60% случаев, что во многом определяет дальнейшее течение и прогрессирование ХБ. Инфекционные обострения ХБ могут быть определены как декомпенсация заболевания, вызванная различными инфекционными агентами.

Этиология

Основными этиологически значимыми микроорганизмами при обострениях ХБ являются:

H. influenzae
H. parainfluenzae
M. catarrhalis
S. pneumoniae
} 70—85% обострений

Enterobacteriaceae
P. aeruginosa
S. aureus
} 15—30% обострений

Удельный вес каждого из вышеуказанных микроорганизмов при обострениях ХБ различен. Наиболее частыми этиологически значимыми микроорганизмами при инфекционных обострениях ХБ являются *H. influenzae* (30—40%), *S. pneumoniae* (20—30%), *M. catarrhalis* (10—20%), причем спектр выделяемых микроорганизмов зависит от тяжести обострения и течения ХБ. Так, если при обострениях ХБ с умеренными нарушениями бронхиальной проходимости основными возбудителями являются *H. influenzae* и *S. pneumoniae*, то при более выраженной бронхиальной обструкции и частых обострениях из мокроты чаще выделяются грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и *S. aureus*. У пациентов с бронхоэктазами существенно возрастает этиологическая роль *P. aeruginosa* и *S. aureus*.

Верификация инфекционного характера обострения ХБ имеет большое значение для назначения эффективной терапии, в частности при выборе адекватного антимикробного ЛС.

Патогенез

На развитие ХБ влияют курение, воздействие различных полютантов, респираторные нарушения в детском

возрасте. Вышеуказанные факторы вызывают нарушение мукоцилиарного клиренса, что благоприятствует бактериальной колонизации бронхиальной слизистой. В свою очередь бактериальная колонизация вызывает воспалительную реакцию с участием нейтрофилов и различных цитокинов. Под воздействием бактериальных продуктов происходит дальнейшее повреждение дыхательных путей. Каждое обострение ХБ, которое вызывается инфекционными агентами, усугубляет течение заболевания и способствует его прогрессированию.

Среди инфекционных агентов наибольшее значение в прогрессировании бронхолегочного поражения при ХБ имеет *H.influenzae*, вызывающая:
- угнетение мукоцилиарного клиренса;
- повышение продукции слизи;
- локальное разрушение иммуноглобулинов;
- угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов;
- повреждение трахеобронхиального эпителия;
- синтез гистамина и других провоспалительных медиаторов.

Клинические признаки и симптомы

Симптоматика "инфекционного" обострения хронического бронхита включает следующие признаки:
- увеличение количества отделяемой мокроты;
- изменение характера мокроты (преобладание гнойной мокроты);
- усиление одышки;
- усиление клинических признаков бронхиальной обструкции;
- декомпенсация сопутствующей патологии;
- лихорадка (редко).

Указанные симптомы могут наблюдаться в различных сочетаниях друг с другом, а также с другими признаками, что определяет тип обострения ХБ и позволяет диагностировать инфекционный характер обострения.

Типы обострения хронического бронхита в зависимости от клинической симптоматики [Anthonisen N.R. et al., 1987]

Первый тип обострения характеризуется наличием трех симптомов:
- усиление одышки;
- увеличение количества отделяемой мокроты;
- преобладание гнойной мокроты.

Второй тип обострения характеризуется наличием двух из вышеуказанных симптомов.

Третий тип обострения характеризуется наличием одного из вышеуказанных симптомов в сочетании, как минимум, с одним из следующих признаков:
- инфекция верхних дыхательных путей в течение последних пяти дней;
- лихорадка, не связанная с другими причинами;
- нарастание количества сухих свистящих хрипов;
- усиление кашля;
- увеличение частоты дыхания на 20% по сравнению со стабильным состоянием;
- увеличение частоты сердечных сокращений на 20% по сравнению со стабильным состоянием.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностический минимум при инфекционном обострении хронического бронхита включает:
- клиническое исследование пациента;
- исследование бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$);
- рентгенологическое исследование грудной клетки (для исключения пневмонии);
- цитологическое исследование мокроты (подсчет количества нейтрофилов, эпителиальных клеток, макрофагов);
- окраска мокроты по Граму;
- лабораторные исследования (лейкоциты, формула, СОЭ);
- бактериологическое исследование мокроты.

Исследование бронхиальной проходимости имеет значение для оценки тяжести

обострения, которая, в свою очередь, позволяет предположить возможных возбудителей обострения (повышение удельного веса грамотрицательной микрофлоры и *S. aureus* при выраженной бронхиальной обструкции).

Рентгенологическое исследование необходимо для исключения другой патологии (пневмония, опухоли легкого и др.).

Бактериологическое исследование мокроты следует проводить лишь в случаях частых обострений или неэффективности антимикробной терапии.

Дифференциальный диагноз

Наиболее часто дифференциальный диагноз проводят с неинфекционным обострением ХБ, пневмонией, туберкулезом легких, опухолями.

Клинические рекомендации

Основная цель антимикробной терапии при обострении ХБ заключается в эрадикации возбудителя (возбудителей), этиологически ассоциированного с обострением заболевания. При выборе антимикробного ЛС при обострении ХБ необходимо ориентироваться на доказанные и недоказанные эффекты антибиотиков у данной категории пациентов.

Эффекты антимикробной терапии при обострении хронического бронхита

Доказанные:

- более высокая эффективность по сравнению с плацебо;
- более быстрое преодоление симптомов обострения;
- сокращение случаев госпитализации;
- увеличение времени между обострениями;
- повышение пиковой скорости выдоха;
- снижение темпов и частоты прогрессирования воспалительных процессов в бронхах;
- сокращение сроков нетрудоспособности.

Недоказанные (вероятные):

- предотвращение развития пневмонии;
- предупреждение вторичной бактериальной инфекции;
- уменьшение бактериальной колонизации респираторных слизистых;
- уменьшение выраженности воспалительного процесса слизистой.

В большинстве случаев лечение обострений ХБ проводится амбулаторно. Показаниями для госпитализации пациентов с обострением ХБ являются:

- пожилой возраст;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- декомпенсация сопутствующей патологии;
- невозможность проведения адекватного амбулаторного лечения.

Выбор антимикробного ЛС для лечения обострения ХБ осуществляется в большинстве случаев эмпирически. Обосновать выбор первоначального антибиотика позволяет клиническая ситуация с учетом факторов риска, возраста пациентов, функциональных показателей, свойств антимикробного ЛС. В зависимости от преобладающей вероятности и этиологической роли определенного вида микроорганизмов в развитии обострения заболевания выделяют:

- простой хронический бронхит;
- осложненный хронический бронхит;
- хроническую бронхиальную инфекцию ("бронхиальный сепсис").

Простой хронический бронхит

Клиническая ситуация:

- Возраст пациентов менее 65 лет.
- Частота обострений менее 4 раз в год.
- Увеличение объема и преобладание гнойной мокроты при обострениях.
- $ОФВ_1$ более 50% от нормы.
- Основные этиологически значимые микроорганизмы: *H. influenzae* (резистентность к аминопенициллинам маловероятна), *S. pneumoniae, M. catarrhalis.*

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 3 р/сут 7—10 сут:

Амоксициллин 500 мг;

Амоксициллин/клавуланат 625 мг.

При аллергии к бета-лактамам:

Внутрь 5—10 сут (в контролируемых исследованиях показана эффективность но-

вых фторхинолонов и азитромицина в течение 5 сут):

Азитромицин 500 мг в первые сутки, затем 250 мг 1 р/сут;
Гатифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Кларитромицин 500 мг 2 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 2 р/сут 7—10 сут:

Доксициклин 100 мг;
Цефуроксим аксетил 500 мг.

Осложненный хронический бронхит

Клиническая ситуация:

- Возраст старше 65 лет.
- Частота обострений более 4 раз в год.
- Увеличение объема и преобладание гнойной мокроты при обострениях.
- $ОФВ_1$ менее 50% от нормы.
- Частая сопутствующая патология.
- Более выраженные симптомы обострения.
- Основные этиологически значимые микроорганизмы: *H. influenzae* (возможна резистентность к аминопенициллинам), *S. pneumoniae, S. aureus, Enterobacteriaceae (E. coli, K. pneumoniae* и др.).

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 5—10 сут (новые фторхинолоны — 5 сут):

Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут;
Гатифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Цефуроксим аксетил 500 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 10 сут:

Доксициклин 100 мг 2 р/сут;[1]
Цефаклор 500 мг 3 р/сут;[2]
Цефиксим 400 мг 1 р/сут;[3]

В/в или в/м 7—10 сут:

Цефотаксим 1 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 1 г 1 р/сут.

[1] Следует учитывать возросшую устойчивость пневмококков

[2] Слабая активность против гемофильной палочки

[3] Слабая активность против стафилококков

Хроническая бронхиальная инфекция (тяжелый хронический бронхит)

Клиническая ситуация:

- Возраст любой.
- Постоянное выделение гнойной мокроты.
- Частая сопутствующая патология.
- Частое наличие бронхоэктазов.
- $ОФВ_1$ менее 50% от нормы
- Тяжелая симптоматика обострения, нередко с развитием острой дыхательной недостаточности.
- Основные этиологически значимые микроорганизмы: *H. influenzae, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa, S. aureus.*

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 10—14 сут:

Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Ципрофлоксацин 750 мг 2 р/сут.

В/в 10—14 сут:

Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Цефепим 2 г 2 р/сут;
Цефтазидим 2 г 3 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 3—4 р/сут 10—14 сут:

Имипенем 500 мг;
Меропенем 500 мг.

В большинстве случаев обострений ХБ антибиотики следует назначать перорально. Показаниями для парентерального применения антибиотиков являются:

- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;
- тяжелое обострение заболевания;
- ИВЛ;
- низкая комплаентность пациентов.

Длительность антимикробной терапии при обострениях ХБ составляет 7—10 дней (за исключением приема азитромицина и новых фторхинолонов).

Ошибки и необоснованные назначения

Основные ошибки при ведении пациентов с обострением ХБ заключаются в назначении:

- антибиотиков при недоказанной или сомнительной инфекционной этиологии обострения;
- антибиотиков при остром трахеобронхите;
- антибиотиков для профилактики обострений ХБ в различных ситуациях;
- антимикробных ЛС, недостаточно активных против *S. pneumoniae* (ранние фторхинолоны: ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин; аминогликозиды);
- антимикробных ЛС, для которых в настоящее время отмечается высокий уровень устойчивости *H. influenzae* и/или *S.* pneumoniae (сульфаниламиды, ко-тримоксазол);
- антибиотиков, не активных против *H. influenzae* (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, цефалексин, цефадроксил);
- препаратов с неоптимальными фармакокинетическими характеристиками, как, например, с недостаточной концентрацией в слизистой бронхов (аминогликозиды) или низкой биодоступностью при приеме внутрь (ампициллин).

Оценка эффективности лечения

Эмпирическая антимикробная терапия обострений ХБ эффективна у 74% амбулаторных и 73% госпитализированных пациентов. Эффективность антимикробной терапии обострений ХБ оценивается с учетом как непосредственных, так и отдаленных эффектов лечения.

Непосредственные эффекты

- выраженность и темпы регрессии клинических проявлений обострения;
- динамика показателей нарушения бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$);
- предотвращение госпитализации;
- предотвращение прогрессирования процесса и развития пневмонии;
- бактериологическая эффективность (достижение и сроки эрадикации этиологически значимого микроорганизма).

Отдаленные эффекты

- длительность безрецидивного периода ХБ;
- частота последующих обострений ХБ.

Факторы риска развития недостаточного ответа на антимикробную терапию при обострении хронического бронхита:

- пожилой и старческий возраст;
- выраженные нарушения бронхиальной проходимости;
- развитие острой дыхательной недостаточности;
- тяжелая сопутствующая патология;
- характер возбудителя (вирусная инфекция, антибиотикорезистентные штаммы, *P. aeruginosa).*

Профилактика "инфекционных" обострений хронического бронхита

Вакцинация против гриппа показана всем больным ХБ.

Цель вакцинации — контролирование эпидемий гриппа, уменьшение выраженности клинических проявлений гриппа в случае его возникновения, снижение риска развития постгриппозных осложнений (пневмонии, обострения ХБ).

Противогриппозные вакцины:

Бегривак;
Ваксигрип;
Гриппол однократно п/к 0,5 мл;
Инфлювак;
Флюарикс.

Вакцинацию против пневмококковой инфекции целесообразно проводить следующим категориям больных ХБ:

- с удаленной селезенкой;
- с лимфопролиферативными заболеваниями (лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь);
- получающим цитостатическую или лучевую терапию;
- ВИЧ-инфицированным (взрослым и детям);
- людям пожилого возраста, проживающим в домах-интернатах.

Необходимо отметить, что антипневмококковые вакцины в России не производятся, а вакцины зарубежного производства не зарегистрированы.

Внебольничная пневмония

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Амикацин 708
Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957
Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Эртапенем
Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805
Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Мидекамицин 819
Макропен 809
Рокситромицин 869
Рулид 871
Спирамицин 880
Ровамицин 868
Телитромицин*
Эритромицин 964
Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс 761
Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин 719
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега 857
Оксациллин 840
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901
Рифамицины
Рифампицин 865
Тетрациклины
Доксициклин 754
Фениколы
Хлорамфеникол 921
Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефаклор 930
Цефепим 935
Максипим 810
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Пневмония — острое инфекционное заболевание преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым или долевым поражением респираторных отделов легких, наличием внутриальвеолярной экссудации, выраженными в различной степени лихорадкой и интоксикацией.

Внебольничная пневмония является одним из наиболее частых инфекционных заболеваний человека, с одинаковой частотой встречается у людей всех возрастных групп, особенно опасна для людей пожилого возраста и новорожденных.

Этиология

Этиология внебольничной пневмонии непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизующей верхние отделы дыхательных путей. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. Такими типичными возбудителями внебольничной пневмонии являются:

- *S. pneumoniae* (30—50% случаев заболевания);
- *H. influenzae* (10—20%).

На долю атипичных микроорганизмов (*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) приходится от 8 до 20% случаев внебольничной пневмонии, хотя точно установить их этиологическую значимость в настоящее время сложно.

К типичным, но редким (3—5%) возбудителям внебольничной пневмонии относятся *S. aureus и K. pneumoniae*, реже — другие энтеробактерии.

В очень редких случаях в качестве этиологических агентов внебольничной пневмонии были зафиксированы *P. aeruginosa* (у больных муковисцидозом, бронхоэктазами), *Pneumocystis carinii* (у ВИЧ-инфицированных и пациентов с другими формами иммунодефицита).

Ниже представлена краткая характеристика наиболее значимых возбудителей внебольничной пневмонии.

S. pneumoniae — самый частый возбудитель внебольничной пневмонии у лиц всех возрастных групп (30—50%). Наиболее важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах частота устойчивости пневмококков к пенициллину достигает 60%. Масштабных исследований распространения резистентности

пневмококков к пенициллину в нашей стране не проводилось. По данным локальных исследований, в Москве частота устойчивых штаммов составляет 2%, штаммов с промежуточной чувствительностью — около 10%. Устойчивость пневмококков к пенициллину связана не с продукцией бета-лактамаз, а с модификацией мишени действия антибиотика в микробной клетке — пенициллин-связывающих белков, поэтому ингибитор-защищенные пенициллины в отношении этих пневмококков также неактивны. Устойчивость пневмококков к пенициллину обычно ассоциируется с устойчивостью к цефалоспоринам I—II поколений, макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) характеризуются низкой активностью (риск клинического и бактериологического неуспеха лечения), в последние годы отмечено увеличение частоты появления резистентных штаммов. Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) характеризуются более высокой активностью против пневмококков, при их использовании не отмечается клинически значимой резистентности.

H. influenzae — второй по частоте возбудитель пневмонии, особенно у курильщиков и больных ХОБЛ. Высокой природной активностью в отношении гемофильной палочки обладают аминопенициллины, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II—IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны. Основной механизм резистентности *H. influenzae* связан с продукцией бета-лактамаз, гидролизующих природные и аминопенициллины. Частота продукции бета-лактамаз гемофильной палочкой, по данным ограниченных исследований, в Москве не превышает 10%.

S. aureus — нечастый возбудитель внебольничной пневмонии, однако его значение возрастает у пожилых людей, пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью, а также после перенесенного гриппа.

ЛС выбора при стафилококковых пневмониях: оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины, фторхинолоны.

K. pneumoniae — редкий возбудитель внебольничной пневмонии и бронхита (менее 5%), встречается, как правило, у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени и др.). Наиболее высокой природной активностью в отношении этого возбудителя обладают цефалоспорины III—IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны.

Определенное значение в этиологии внебольничной пневмонии имеют также два других микроорганизма, характеризующихся особыми биологическими свойствами — *M. pneumoniae и C. pneumoniae*. Точно определить их вклад в этиологическую структуру внебольничной пневмонии сложно из-за отсутствия адекватных диагностических методов, однако, по данным крупных эпидемиологических исследований, на их долю приходится от 8 до 20% случаев заболевания. В отношении этих микроорганизмов клинически не эффективны все беталактамные антибиотики. Наибольшей природной активностью обладают макролиды и тетрациклины, несколько менее активны ранние фторхинолоны; новые фторхинолоны характеризуются высокой активностью.

Для некоторых микроорганизмов нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты, скорее всего, свидетельствует о контаминации материала флорой верхних дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов.

Этиологическая значимость микроорганизмов при внебольничной пневмонии

Характерные: *S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, K. pneumoniae.*

Нехарактерные: *S. viridans, S. epidermidis, Enterococcus spp., Neisseria spp., Candida spp.*

Осложненная пневмония

Развитие деструкции легочной ткани и абсцедирования в наибольшей степени характерно для *S. aureus* и *K. pneumoniae*, в меньшей степени — для стрептококков (*S. pyogenes, S. pneumoniae*). Другая груп-

па микроорганизмов, имеющих значение в этиологии осложненной пневмонии, — анаэробы. Анаэробные бактерии занимают также ведущее место в этиологии аспирационной пневмонии, основным механизмом развития которой является аспирация орофарингеального секрета.

Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей осуществляют механические факторы, а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета, которые подразделяются на клеточные и гуморальные.

Причинами развития воспаления в легких могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность инфицирующей дозы микроорганизмов или их повышенная вирулентность. Выделяют четыре основных патогенетических механизма, приводящих к развитию пневмонии.

Аспирация секрета ротоглотки — основной путь инфицирования респираторных отделов легких. Микроаспирация секрета ротоглотки — физиологический феномен, который наблюдается у 7 % здоровых людей во время сна. Однако в норме кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, альвеолярные макрофаги обеспечивают быструю элиминацию инфицированного секрета из нижних дыхательных путей. При нарушении механизмов защиты легких создаются благоприятные условия для развития пневмонии. Проникновение в респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов, устойчивых к действию факторов местной защиты легких, также приводит к развитию пневмонии.

Ингаляция аэрозоля, содержащего микроорганизмы, — менее часто наблюдающийся механизм развития пневмонии. Он играет основную роль при инфицировании облигатными патогенами.

Гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит, септический тромбофлебит); наблюдается редко.

Непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (абсцесс печени, надпеченочный абсцесс) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки; наблюдается крайне редко (в основном — при госпитальной пневмонии).

Клинические признаки и симптомы

Внебольничная пневмония характеризуется острым началом (в течение нескольких часов) в виде подъема температуры до 39—40 °С с ознобом, быстро развивается интоксикация, одышка. При классическом течении внебольничной пневмонии на следующий день появляется кашель (сначала сухой, затем с кровянистой или слизисто-гнойной мокротой), развиваются боли в грудной клетке при дыхании.

При аускультации легких в первые часы заболевания можно выслушать ослабленное или бронхиальное дыхание на стороне поражения, позже присоединяется крепитация, еще позже — мелкопузырчатые влажные хрипы. В области очага пневмонии при перкуссии отмечается притупление. При развитии плеврита может наблюдаться шум трения плевры.

При рентгенографии грудной клетки определяется типичный фокус долевой или очаговой инфильтрации, может определяться плевральный выпот.

В анализе крови отмечается лейкоцитоз со сдвигом влево, может наблюдаться анемия.

Указанная симптоматика характерна для типичной пневмококковой пневмонии; при заболевании другой этиологии клиническая картина может быть менее ярко выраженной.

Особо выделяют так называемую "атипичную пневмонию", вызванную атипичными микроорганизмами (*M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*).

Клинические признаки атипичной пневмонии

Начало заболевания: постепенное, иногда в течение нескольких дней, иногда в сопровождении симптомов инфекции верхних

дыхательных путей (фарингит, ларинготрахеит).

Особенности клиники: часто — субфебрильная температура и непродуктивный кашель.

Внелегочная симптоматика:
- фарингит;
- миалгии;
- артралгии;
- головная боль;
- диарея.

Рентгенография легких:
- интерстициальное поражение;
- двустороннее поражение.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз внебольничной пневмонии может быть обоснован острым началом, характерной клинической картиной заболевания и данными физикального обследования. Основной критерий диагноза внебольничной пневмонии — выявление инфильтрации при рентгенографии грудной клетки.

Для диагностики пневмонии и оценки тяжести заболевания необходимо проведение лабораторного и инструментального обследования.

Амбулаторные больные:
- общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, формула крови);
- рентгенография грудной клетки в двух проекциях (по возможности).

Госпитализированные больные:
- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, формула крови);
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты) ;
- бактериологическое исследование мокроты, полученной при глубоком откашливании; диагностическая ценность результатов исследования может быть оценена как высокая при выявлении в ней типичного патогена в концентрации более 10^5 КОЕ/мл;
- исследование гемокультуры;
- плевральная пункция, бронхоскопия — при необходимости;
- исследование газов крови (PO_2, PCO_2, pH) или сатурации кислорода (SaO_2) — при тяжелом течении пневмонии и решении вопроса о госпитализации больного в ОРИТ.

Критерии тяжелого течения пневмонии

К тяжелой внебольничной пневмонии обычно относят случаи заболевания, требующие лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Но в связи с тем, что в разных странах критерии госпитализации пациентов с бронхолегочной патологией в ОРИТ различны, нам представляется более точным следующее определение:

Тяжелая внебольничная пневмония — это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса или септического шока, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведения интенсивной терапии.

Выделение пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в отдельную группу представляется крайне важным, учитывая высокий уровень летальности, наличие, как правило, у пациентов тяжелой фоновой патологии, особенности этиологии заболевания и особые требования к антимикробной терапии. При внебольничной пневмонии крайне важно быстро оценить тяжесть состояния пациента и определить необходимость проведения неотложной интенсивной терапии.

Основные критерии тяжелого течения пневмонии:[1]
- острая дыхательная недостаточность:
  - — частота дыхания > 30 в мин;
  - — насыщение кислорода <90%;
- гипотензия:
  - — систолическое АД < 90 мм рт.ст.;
  - — диастолическое АД < 60 мм рт.ст.;
- билатеральное или многодолевое поражение;

[1] Для оценки пневмонии как тяжелой необходимо наличие хотя бы одного критерия

- острая почечная недостаточность (анурия, креатинин в крови > 0,18 ммоль/л, мочевина — >10 ммоль/л);
- нарушение сознания;
- тяжелая сопутствующая патология[1]
- Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.).

Дополнительные критерии тяжелого течения пневмонии:[1]

- лейкопения (< 4 х 10^9/Л);
- гипоксемия:
  — SaO_2 <90%;
  — PaO_2 < 75 мм рт.ст.;
- гемоглобин < 100 г/л;
- гематокрит <30%.

Дифференциальный диагноз

В редких случаях внебольничная пневмония может начаться с симптомов "острого живота", что требует проведения дифференциального диагноза с острым аппендицитом, острым холециститом, острым гепатитом. При развитии у пациента такой симптоматики необходимо провести рентгенографию грудной клетки и аускультацию легких.

У **пожилых пациентов** клиническая картина начала заболевания может быть стертой, без выраженной лихорадочной реакции и интоксикации, кашель — скудный (или вообще отсутствует). Часто пневмония у них проявляется нарушениями со стороны ЦНС в виде апатии, сонливости, заторможенности, потери аппетита, спутанности сознания, вплоть до развития сопорозного состояния. Указанная симптоматика, особенно быстро развившаяся, заставляет врача подозревать нарушение мозгового кровообращения. В ряде случаев первыми проявлениями пневмонии становятся внезапное нарушение физической активности, развитие апатии, потеря интереса к окружающему, отказ от еды, недержание мочи, что иногда ошибочно трактуются как проявление сенильной деменции. Декомпенсация фоновых заболеваний (ХОБЛ, сердечная недостаточность, сахарный диабет) может выступать на первый план в клинических проявлениях пневмонии у пациентов пожилого возраста.

Изменения на рентгенограмме легких требуют проведения дифференциального диагноза между внебольничной пневмонией и туберкулезом легких, раком легких, застойной сердечной недостаточностью, тромбоэмболией легочной артерии.

Клинические рекомендации

Установление диагноза пневмонии является безусловным показанием к назначению антимикробной терапии, которая в подавляющем большинстве случаев проводится на эмпирической основе, учитывая сложности уточнения этиологии заболевания в конкретной клинической ситуации. Планирование эмпирической терапии основывается на вероятной этиологии заболевания в зависимости от клинической ситуации, тяжести пневмонии и наличия осложнений, а также данных об эффективности антимикробных препаратов, полученных в контролируемых клинических исследованиях.

Схемы антимикробной терапии внебольничной пневмонии представлены ниже.

Амбулаторные пациенты

В амбулаторной практике предпочтение следует отдавать назначению антимикробных ЛС внутрь. ЛС выбора являются пероральные пенициллины или цефалоспорины II поколения. Парентеральное введение антибиотиков оправдано только в случае невозможности приема лекарства внутрь.

Нетяжелая пневмония у пациентов до 65 лет без сопутствующих заболеваний[2]

Внутрь 7—10 сут;[3]:

Амоксициллин 500 мг 3 р/сут;

[1] Застойная сердечная недостаточность IIБ-III ст., цирроз печени, декомпенсированный сахарный диабет, ХПН

[2] Тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени.

[3] Ориентировочные сроки антимикробной терапии. Критерии прекращения лечения указаны ниже.

Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут;
Цефуроксим аксетил 500 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (особенно при подозрении на атипичную этиологию):
Внутрь 7—10 сут:
Доксициклин 100 мг 2 р/сут;
Кларитромицин 500 мг 2 р/сут;
Мидекамицин 400 мг 3 р/сут;
Рокситромицин 150 мг 2 р/сут;
Спирамицин 3 млн МЕ 2 р/сут;
Телитромицин 800 мг 1 р/сут;
Эритромицин 500 мг 4 р/сут или Азитромицин внутрь 5 сут 500 мг в первые сутки, затем 250 мг 1 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 1 р/сут 5—7 сут:
Гатифлоксацин 400 мг;
Левофлоксацин 500 мг;
Моксифлоксацин 400 мг.
Внутрь 3 р/сут 7—10 сут:
Цефаклор 500 мг.

Нетяжелая пневмония у пациентов старше 65 лет или с сопутствующими заболеваниями[1]

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 5—10 сут:
Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 р/сут;
Гатифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Цефуроксим аксетил 500 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 7—10 сут:
Доксициклин 100 мг 2 р/сут;
Цефаклор 500 мг 3 р/сут.

Госпитализированные пациенты

У госпитализированных больных подразумевается более тяжелое течение пневмонии, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 3—4 дня лечения при достижении клинического эффекта (нормализация температуры, уменьшение выраженности интоксикации и других симптомов заболевания) возможен переход с парентерального на пероральный способ применения антибиотика до завершения полного курса антимикробной терапии. При легком течении пневмонии у госпитализированных больных допускается начинать терапию с перорального приема антимикробных препаратов.

Нетяжелая пневмония

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в или в/м 7—10 сут:
Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут;
Ампициллин 1 г 4 р/сут;
Цефуроксим 1,5 г 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в или в/м 7—10 сут:
Цефотаксим 1 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 1 г 1 р/сут.

При неэффективности стартовой терапии в течение 48 часов к лечению следует добавить:
В/в в виде медленной инфузии 5—7 сут:
Кларитромицин 500 мг 2 р/сут;
Спирамицин 1,5 млн МЕ 3 р/сут;
Эритромицин 600 мг 3 р/сут.

При легкой пневмонии допускается следующее назначение:
Внутрь 5—7 сут:
Азитромицин 500 мг в первые сутки, затем 250 мг 1 р/сут;
Амоксициллин 500 мг 3 р/сут;
Кларитромицин 500 мг 1 или 2 р/сут;
Мидекамицин 400 мг 3 р/сут;
Рокситромицин 150 мг 2 р/сут;
Спирамицин 3 млн МЕ 2 р/сут.

Тяжелая пневмония

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 7—10 сут:
Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут + Макролид[2]*;*
Цефотаксим 1—2 г 3 р/сут + Макролид[2]*;*
Цефтриаксон 1—2 г 1 р/сут + Макролид[2]*.*

[1] Тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени.

[2] Макролиды для парентерального применения: кларитромицин 500 мг 2 р/сут, спирамицин 1,5 млн МЕ 3 р/сут, эритромицин 600 мг 3—4 р/сут

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 1 р/сут 7—10 сут:
Левофлоксацин 500 мг;
Моксифлоксацин 400 мг.

Осложненная внебольничная пневмония (деструкция, абсцедирование, эмпиема)
ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 14—21 сут:
Тикарциллин/клавуланат 3,2 г 3 р/сут;
Цефотаксим 2 г 3 р/сут +
Линкомицин 600 мг 3 р/сут (или клиндамицин 500 мг 4 р/сут);
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут +
Линкомицин 600 мг 3 р/сут (или Клиндамицин 500 мг 4 р/сут).
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 14—21 сут:
Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Офлоксацин 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Хлорамфеникол 500 мг 4 р/сут +
Гентамицин 5 мг/кг 1 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.

При неэффективности режима стартовой антимикробной терапии необходимо повторить попытку уточнения этиологии заболевания (исследование мокроты, плевральной жидкости, содержимого абсцесса, гемокультуры). Целесообразна консультация торакального хирурга для решения вопроса о возможности хирургического лечения.

Второй этап антимикробной терапии
ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 14—21сут:
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут;
Цефепим 2 г 2 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут.

При развитии **эмпиемы плевры** наряду с адекватной антимикробной терапией необходимо своевременно начать хирургическое лечение. Наиболее надежными схемами антимикробной терапии при эмпиеме плевры являются:
В/в 14—21 сут:
Имипенем 0,5—1 г 3 р/сут;
Меропенем 0,5—1 г 3 р/сут;
Цефепим 2 г 2 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 14—21сут:
Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 р/сут+
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2—3 р/сут +
Клиндамицин 500 мг 4 р/сут;
Цефотаксим 2 г 3—4 р/сут +
Клиндамицин 500 мг 4 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут.

Внебольничная пневмония у беременных
ЛС выбора (схемы лечения):
Амоксициллин внутрь 500 мг 3 р/сут;
Амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 р/сут или в/в 1,2 г 3 р/сут;
Ампициллин в/в или в/м 1 г 4 р/сут;
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3 р/сут;
Цефтриаксон в/в или в/м 1 г 1 р/сут;
Цефуроксим в/в или в/м 1,5 г 3 р/сут;
Цефуроксим аксетил внутрь 500 мг 2 р/сут.
При аллергии к бета-лактамам:
Спирамицин внутрь 3 млн МЕ 2 р/сут или в/в 1,5 млн МЕ 3 р/сут.

Этиотропная терапия

ЛС выбора при установленной этиологии внебольничной пневмонии:
S. pneumoniae, чувствительный к пенициллину:
5—7 сут:
Бензилпенициллин в/в или в/м 1 млн ЕД 6 р/ сут;
Амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р/сут;
Линкомицин в/в или внутрь 600 мг 3 р/сут;
Цефотаксим в/в или в/м 1 г 3 р/сут;
Цефтриаксон в/в или в/м 1 г 1 р/сут.
S. pneumoniae, устойчивый к пенициллину:
5—7 сут:
Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут;
Моксифлоксацин в/в или внутрь 400 мг 1 р/сут;
Цефепим в/в 2 г 2 р/сут.

S. aureus, чувствительный к оксациллину:
10—14 сут:
Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут;
Клиндамицин в/в или в/м 500 мг 4 р/сут;
Линкомицин в/в или в/м 600 мг 3 р/сут;
Оксациллин в/в 2 г 4 р/сут;
Цефазолин в/в или в/м 1—2 г 2—3 р/сут;
Цефуроксим в/в 1,5 г 3 р/сут.
S. aureus, устойчивый к оксациллину:
2 р/сут 10—14 сут:
Ванкомицин в/в 1 г;
Линезолид внутрь 600 мг;
Рифампицин в/в или внутрь 300 мг +
Ципрофлоксацин в/в 400 мг (или котримоксазол в/в или внутрь 960 мг).
K. pneumoniae:
7—10 сут:
Левофлоксацин в/в 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин в/в 400 мг 1 р/сут;
Цефепим в/в 1—2 г 2 р/сут;
Цефотаксим в/в или в/м 1—2 г 3 р/сут;
Цефтриаксон в/в или в/м 1—2 г 1 р/сут;
Ципрофлоксацин в/в 400 мг 2 р/сут.
L. pneumophila:
2 р/сут 21 сут:
Рифампицин в/в 300 мг +
Эритромицин в/в (кларитромицин в/в);
Рифампицин в/в 300 мг +
Фторхинолон в/в.

Ошибки и необоснованные назначения

Основные ошибки и случаи необоснованного назначения антимикробных ЛС при внебольничной пневмонии приведены ниже.

Ошибками лечения внебольничной пневмонии также являются:

- Комбинированное назначение антибиотиков (два и более ЛС) в амбулаторной практике при нетяжелой пневмонии — в контролируемых исследованиях доказана эффективность адекватных антибиотиков в режиме монотерапии; стартовая комбинированная терапия не улучшает прогноз.
- Назначение антибиотиков с нистатином. Установлено, что у иммунокомпетентных пациентов риск развития грибковой суперинфекции на фоне антибиотикотерапии не увеличен. Кроме того, нистатин не всасывается, поэтому не предотвращает развитие кандидоза слизистых полости рта и половых органов.
- Применение антибиотиков перорально в неадекватных дозах, например, эритромицина в суточной дозе менее 2 г, ампициллина — менее 3 г, ципрофлоксацина — менее 1 г.

Антимикробные лекарственные средства, применение которых при внебольничной пневмонии неоправданно и малоэффективно

Ампициллин (перорально):
- низкая биодоступность — концентрации в ткани легких меньше терапевтических;
- побочные эффекты при пероральном применении.

Ампициллин/оксациллин:
- нерациональная комбинированная форма антибиотиков — доза ампициллина существенно меньше терапевтической.

Гентамицин:
- отсутствие активности против пневмококков;
- низкая концентрация в бронхолегочной ткани;
- токсичность.

Ко-тримоксазол:
- высокий уровень устойчивости пневмококков и гемофильной палочки;
- потенциальная токсичность.

Оксациллин:
- уступает аминопенициллинам в активности против пневмококка;
- не действует на гемофильную палочку.

Пероральные цефалоспорины III поколения — цефтибутен, цефиксим:
- очень слабая активность против пневмококков;
- стоимость выше, чем у цефалоспоринов II поколения и аминопенициллинов.

Фторхинолоны I поколения — ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин:
- низкая активность против пневмококков;
- риск клинического неуспеха при пневмонии, вызванной устойчивыми штаммами.

Цефалоспорины I поколения — цефазолин, цефалексин:

- неактивны против гемофильной палочки;
- уступают пенициллинам по действию на пневмококки.

Оценка эффективности антимикробной терапии

Первоначальная оценка эффективности лечения проводится через 48—72 часа от начала антимикробной терапии по снижению температуры и интоксикации. Окончательная оценка эффекта проводится после завершения курса антимикробной терапии по динамике клинических симптомов, лабораторных показателей и рентгенологической картины.

Продолжительность антимикробной терапии

При **неосложненной внебольничной пневмонии** антимикробная терапия может быть завершена по достижении стойкой (в течение 3—4 дней) нормализации температуры тела (максимальная дневная температура не превышает 37,5°С). При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7—10 дней. При **пневмонии стафилококковой этиологии** срок антимикробной терапии обычно больше — до двух недель, при установленной **легионеллезной пневмонии** — не менее трех недель. Длительность антимикробной терапии **осложненной пневмонии** определяют индивидуально, и, как правило, она составляет не менее двух недель.

Критерии достаточности антимикробной терапии пневмонии:

- температура < 37,5 °С;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности;
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови < 10×10^9/Л, нейтрофилов < 80%, юных форм < 6%;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных и/или рентгенологических признаков заболевания не является показанием к продолжению антимикробной терапии или ее модификации (**табл. 49**). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Вместе с тем, при длительно сохраняющейся клинической или рентгенологической симптоматике пневмонии необходимо провести целенаправленную дифференциальную диагностику для исключения следующих заболеваний:

- локальная бронхиальная обструкция (опухоль);
- туберкулез;
- рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии;
- застойная сердечная недостаточность;
- медикаментозная лихорадка.

Таблица 49. Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антимикробной терапии или замены антибиотика

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0—37,5 °С)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неспецифического воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Могут сохраняться в течение 1—2 мес после перенесенной пневмонии
Сухой кашель	Может сохраняться в течение 1—2 мес после перенесенной пневмонии, особенно у курящих и пациентов с ХОБЛ
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3—4 нед и более после перенесенной пневмонии; они отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не являющийся признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

Госпитальная пневмония

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Аминогликозиды
Амикацин 708
Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957
Карбапенемы
Эртапенем
Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805
Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс 761
Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Оксациллин 840
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901
Полиены
Амфотерицин В
Рифамицины
Рифампицин 865
Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Пефлоксацин 850
Абактал 699
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефоперазон/сульбактам
Сульперазон 885
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 942
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Госпитальная (приобретенная в стационаре) пневмония определяется как пневмония, развившаяся через 48 и более часов после госпитализации при условии отсутствия какой-либо инфекции на момент поступления пациента в стационар. Синонимы госпитальной пневмонии — нозокомиальная и внутрибольничная пневмония. Госпитальная пневмония характеризуется появлением нового легочного инфильтрата на рентгенограмме в сочетании с клиническими данными, подтверждающими наличие легочной инфекции (новая волна лихорадки, ознобы, появление или усиление кашля, гнойная мокрота и др.).

Госпитальная пневмония является третьей по частоте внутрибольничной инфекцией (после мочевых и раневых инфекций), однако является наиболее тяжелой: в структуре инфекционной летальности в стационаре госпитальная пневмония занимает первое место. Точные данные о частоте госпитальной пневмонии установить сложно из-за отсутствия статистических отчетов. Согласно данным, приводимым большинством исследователей, частота развития госпитальной пневмонии в отделениях общего профиля составляет от 4 до 10 случаев на 1000 госпитализированных больных. Более высокая частота пневмонии наблюдается в ОРИТ — 15—20%, особенно у больных, находящихся на ИВЛ (18—60%). Летальность при госпитальной пневмонии составляет от 8 до 20%, а в ОРИТ — свыше 20%.

Госпитальная пневмония с разной частотой встречается в любых отделениях стационара, причем наиболее часто наблюдается в отделениях торакальной и абдоминальной хирургии, травматологических и неврологических отделениях.

Факторы, предрасполагающие к развитию госпитальной пневмонии:

- ИВЛ;
- аспирация;
- нарушение сознания;
- торако-абдоминальные операции;
- нейромышечные заболевания;
- использование лекарственных средств — антацидов, H_2-блокаторов, глюкокортикоидов.

Госпитальная пневмония развивается, как правило, на фоне тяжелой сопутствующей патологии, сопровождающейся серьезными метаболическими, циркуляторными нарушениями или иммунодефицитом. Среди сопутствующих заболеваний, способствующих развитию

инфекционных осложнений в стационаре, в том числе пневмонии, следует выделить хронические бронхолегочные заболевания (хронический бронхит, эмфизема, астма), алкогольную и наркотическую зависимость, сахарный диабет, цирроз печени, хроническую почечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность III стадии, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию. Предрасположены к развитию пневмонии также больные, получающие постоянную терапию системными глюкокортикоидами, цитостатиками.

Длительная антибиотикопрофилактика в хирургии способствует развитию госпитальной пневмонии в результате снижения колонизационной резистентности: на фоне приема антимикробных ЛС происходит элиминация сапрофитной микрофлоры верхних отделов дыхательных путей, что создает условия для быстрой орофарингеальной колонизации госпитальными штаммами микроорганизмов и их проникновения в нижние отделы дыхательных путей в результате микроаспирации.

Этиология

Этиология госпитальной пневмонии характеризуется значительным разнообразием, что затрудняет планирование эмпирической терапии. Причиной этого являются существенные изменения микрофлоры пациента после госпитализации, что вызвано колонизацией его кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей микроорганизмами, циркулирующими в стационаре (внутрибольничными штаммами). К факторам, повышающим риск подобной колонизации, относятся длительность пребывания пациента в стационаре, предшествующее применение антибиотиков (с лечебной или профилактической целью), характер сопутствующей патологии.

Госпитальную пневмонию могут вызывать практически все условно-патогенные микроорганизмы. При этом пневмония у пациентов, не получавших антимикробных ЛС, скорее всего, будет обусловлена нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей с естественным уровнем антибиотикочувствительности — *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, некоторыми энтеробактериями.

При госпитальных пневмониях, развившихся на ИВЛ (ГПивл), или пневмониях, развившихся на фоне или после лечения (профилактики) антибиотиками, ведущую роль играют госпитальные штаммы микроорганизмов:

- представители семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *K. pneumoniae*, *E. coli* и *Enterobacter spp.*;
- *S. aureus*;
- *Acinetobacter spp.*;
- *P. aeruginosa.*

Последний микроорганизм более характерен для пневмоний, связанных с ИВЛ, однако может быть причиной развития госпитальной пневмонии и в отделениях общего профиля при наличии таких предрасполагающих факторов, как длительная предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия, прием глюкокортикоидов, некоторые бронхолегочные заболевания (бронхоэктазы, муковисцидоз).

В некоторых ситуациях этиология госпитальной пневмонии с высокой вероятностью может быть предположена исходя из условий возникновения заболевания или характера сопутствующей патологии.

Факторы риска обнаружения некоторых возбудителей госпитальной пневмонии

Acinetobacter spp.:

- предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра;
- иммунодефицитные состояния.

H. influenzae:

- курение;
- хронический бронхит.

P. aeruginosa:

- ИВЛ;
- предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра;
- прием глюкокортикоидов;
- бронхоэктазы;
- муковисцидоз.

S. aureus:

- травма головы;
- внутривенное употребление наркотиков;

- сахарный диабет;
- почечная недостаточность;
- ИВЛ.

Анаэробы:

- аспирация;
- нарушение сознания.

Патогенез

Основные положения патогенеза бронхолегочной инфекции, изложенные в статье "Внебольничная пневмония", верны и для госпитальной пневмонии. Среди основных патогенетических механизмов попадания возбудителя в респираторные отделы легких для госпитальной пневмонии наиболее значимы два — аспирация секрета ротоглотки и гематогенное распространение из очага инфекции. При ГПивл существенное значение имеет аэрозольный механизм инфицирования легких.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее характерные клинические признаки заболевания описаны на примере внебольничной пневмонии. При госпитальной пневмонии медленнее развивается симптоматика и меньше клинических проявлений болезни.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Критерии диагноза госпитальной пневмонии:

Рентгенографические: долевая или очаговая инфильтрация.

Клинические (наличие минимум двух признаков):

- температура 38 °С и выше;
- одышка (частота дыхания > 20 в мин);
- появление или усиление кашля;
- наличие гнойной мокроты;
- нарушение сознания.

Физикальные (минимум один признак):

- ассиметричные влажные звонкие мелкопузырчатые хрипы, и/или ослабление дыхания, и/или крепитация;
- притупление при перкуссии;
- бронхиальное дыхание.

Лабораторные:

- лейкоцитоз > 12×10^9/Л или лейкопения < 4×10^9/Л;
- сдвиг влево (палочкоядерных нейтрофилов > 6%) и/или абсолютный нейтрофилез.

Микробиологические:

- выделение типичного возбудителя из мокроты или материала, полученного инвазивным методом в диагностически значимом титре;
- положительная гемокультура.

В процессе диагностики госпитальной пневмонии должны быть решены три равнозначные задачи:

- диагностика легочной инфекции;
- уточнение этиологического диагноза;
- оценка тяжести и прогноза заболевания.

Первым этапом диагностического поиска является уточнение наличия легочной инфекции. Лихорадка является наиболее ранним клиническим признаком пневмонии или инфекции другой локализации, однако существует много других, неинфекционных, причин госпитальной лихорадки. В то же время следует помнить, что у пожилых и ослабленных пациентов с заболеваниями ЦНС, пневмония может протекать без лихорадки, что существенно осложняет диагностику.

Важный диагностический признак пневмонии — появление инфильтрации на рентгенограмме, однако следует отметить, что чувствительность рентгенографического исследования в диагностике пневмонии составляет 50—78%. Необходимо учитывать заболевания, при которых также могут регистрироваться инфильтраты в легких на рентгенограмме:

- застойная сердечная недостаточность;
- ателектаз;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- респираторный дистресс-синдром у взрослых;
- туберкулез;
- системные васкулиты;
- медикаментозные инфильтраты.

В некоторых ситуациях при пневмонии могут отсутствовать характерные ин-

фильтративные изменения. К ним относятся ранние сроки заболевания (< 24 ч), дегидратация, нейтропения.

Таким образом, отсутствие инфильтрации на рентгенограмме не исключает диагноза госпитальной пневмонии, а ее наличие не всегда безусловно подтверждает этот диагноз.

Диагностика госпитальной пневмонии должна проводиться с учетом комплекса клинических, рентгенологических, лабораторных и микробиологических критериев (см. выше).

Важным этапом диагностического поиска является уточнение этиологического диагноза госпитальной пневмонии. Программа микробиологической диагностики пневмонии включает исследование мокроты и крови. К сожалению, примерно у половины пациентов с госпитальной пневмонией, особенно на ранних стадиях заболевания, не удается получить адекватные пробы мокроты для микробиологического исследования (отсутствие продуктивного кашля, гнойной мокроты, а также затруднение откашливания). Бактериемия при госпитальной пневмонии наблюдается только у 20% пациентов. Кроме того, могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования при выделении из мокроты клинически значимого микроорганизма. При выделении какого-либо микроорганизма у исследователя возникают два основных вопроса:

- Является ли выделенный микроорганизм возбудителем легочной инфекции, или материал был контаминирован флорой верхних дыхательных путей?
- Является ли выделенный микроорганизм возбудителем инфекции или отражает колонизацию слизистых дыхательных путей?

Для ответа на первый вопрос врач должен быть уверен в правильности забора мокроты для исследования. Ниже перечислены правила получения проб мокроты для исследования и оценки их адекватности.

- Забор мокроты следует проводить **до начала антибиотикотерапии**.
- Забор мокроты осуществляется **в присутствии медперсонала** с соблюдением правил гигиены (до еды и после туалета полости рта).
- Мокрота собирается в **стерильные контейнеры**.
- Необходимо осуществлять **быструю доставку** (не более 2 ч) материала в лабораторию.
- Необходимо проводить оценку пригодности доставленного материала (микроскопия окрашенного препарата); критерии пригодности — > 25 нейтрофилов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения при стократном увеличении.

Таблица 50. Количественные критерии оценки этиологической значимости микроорганизмов, выделенных из материала, полученного из нижних дыхательных путей

Метод получения материала	Критерий значимости (КОЕ/мл)
Мокрота	$\geq 10^6$
Эндотрахеальный аспират	$\geq 10^6$
Бронхоальвеолярный лаваж	$\geq 10^4$
"Защищенные" щетки	$\geq 10^3$

В тех случаях, когда не удается получить пригодные для исследования образцы мокроты, или в случае, когда пневмония принимает тяжелое течение, следует рассмотреть возможность получения материала с помощью инвазивных методов (фибробронхоскопия с мини-БАЛ или "защищенная" биопсия слизистой оболочки с помощью "защищенных" щеток или катетеров).

Для разграничения колонизации от инфекции следует проводить количественную оценку выделенных микроорганизмов. Диагностически значимые титры микроорганизмов различаются в зависимости от способа получения материала (**табл. 50**).

Этиологическая значимость выделенных микроорганизмов при госпитальной пневмонии

Типичные возбудители:

- *Acinetobacter spp.;*
- *Enterobacteriaceae: E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., M. morganii;*

- *H. influenzae;*
- *Legionella spp.;*
- *P. aeruginosa;*
- *S. aureus;*
- *S. pneumoniae.*

Нехарактерные возбудители:

- *Candida spp.*[1]*;*
- *Enterococcus spp.;*
- *Micrococci;*
- *Neisseria spp.;*
- *S. epidermidis;*
- *S. viridans;*
- Грамположительные палочки.

Оценка тяжести госпитальной пневмонии и риска летального исхода имеет большое значение для определения тактики лечения (потребность в интенсивной терапии, ИВЛ) и выбора адекватного режима антимикробной терапии. Критерии тяжелого течения госпитальной пневмонии см. выше.

Диагностический минимум обследования пациента с подозрением на госпитальную пневмонию

- **Рентгенологическое исследование:** рентгенография легких в двух проекциях.
- **Микробиологическое исследование мокроты**[2]**:**
  - — окраска по Граму и микроскопия;
  - — культуральное исследование с количественной оценкой выделенного возбудителя.
- **Гемокультура:** забор крови из периферической вены в два флакона (аэробы + анаэробы)[3].
- **Клинический анализ крови:** гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, формула, тромбоциты.
- **Биохимический анализ крови:** мочевина, креатинин, электролиты.
- **КЩС:** pH, PO_2, PCO_2.

Указанные диагностические методы позволяют уточнить диагноз пневмонии, оценить степень тяжести заболевания и определить оптимальный режим антимикробной терапии.

Клинические рекомендации

Рекомендации по эмпирической терапии госпитальных пневмоний являются в значительной степени условными; планирование такой терапии должно основываться на локальных данных об этиологической структуре госпитальных инфекций и частоте распространения антибиотикорезистентных штаммов в лечебных отделениях стационара. С практических позиций тактику эмпирической терапии госпитальной пневмонии следует планировать с учетом следующих ситуаций, способных влиять на спектр доминирующих возбудителей и их чувствительность к антимикробным ЛС:

- предшествующее применение антибиотиков широкого спектра;
- тяжесть пневмонии;
- наличие у пациента факторов риска инфекции, вызванной *P. aeruginosa*;
- предшествующая аспирация;
- возникновение пневмонии на ИВЛ.

Пневмония нетяжелого течения у пациентов, не получавших антибиотики широкого спектра

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 7—14 сут:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут + Аминогликозид;
Тикарциллин/клавуланат 3,2 г 3 р/сут;
Цефотаксим 2 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут;
Цефуроксим 1,5 г 3 р/сут + Аминогликозид.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 7—14 сут:

Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Офлоксацин 400 мг 2 р/сут;
Пефлоксацин 400 мг 2 р/сут.

[1] Могут иметь клиническое значение у пациентов с нейтропенией.

[2] При невозможности получения адекватных проб мокроты целесообразны инвазивные методы — фибробронхоскопия с мини-БАЛ, "защищенные" щетки, эндотрахеальный аспират (обязательны в отделении интенсивной терапии).

[3] Желателен повторный забор из другой вены с интервалом 15—30 мин.

Резервные ЛС (при неэффективности стартовой терапии):
В/в 7—14 сут:
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут;
Цефепим 2 г 2 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/сут;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.

Тяжелая пневмония при использовании в качестве стартовой терапии антибиотиков широкого спектра
ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 7—14 сут:
Офлоксацин 400 мг 2 р/сут ± Аминогликозид;
Пефлоксацин 400 мг 2 р/сут ± Аминогликозид;
Тикарциллин/клавуланат 3,2 г 3 р/сут + Аминогликозид;
Цефепим 2 г 2 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам 2—4 г 2 р/сут;
Цефотаксим 2 г 3—4 р/сут + Аминогликозид;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут + Аминогликозид;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2—3 р/сут.

Пневмония при искусственной вентиляции легких или риск P.aeruginosa
ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 7—14 сут:
Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 р/сут;
Цефепим 2 г 2 р/сут;
Цефоперазон 2 г 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 р/сут;
Цефтазидим 2 г 3 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2—3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
При неэффективности стартовой терапии:
+ Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут к любой предшествующей схеме терапии;
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут.
При неэффективности второго этапа терапии и отсутствии данных микробиологического исследования:
+ Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут или рифампицин в/в 300—450 мг 2 р/сут (для усиления воздействия на грамположительные бактерии).
При неэффективности третьего этапа терапии:
Флуконазол в/в 400 мг 1 р/сут.

Аспирационная пневмония

Пациенты, находящиеся вне ОРИТ (хирургия, неврология).
ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 7—14 сут:
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин 200—400 мг 2 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Пефлоксацин 400 мг 2 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат 3,2 г 3 р/сут;
Цефотаксим 2 г 3 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 7—14 сут:
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.

Пневмония у пациентов, находящихся на аппарате искусственной вентиляции легких
ЛС выбора (схемы лечения):
Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3 р/сут;
Цефепим 2 г 2 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 р/сут;
Цефтазидим 2 г 3 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
3 р/сут:
Имипенем 500 мг;
Меропенем 500 мг.

Госпитальная пневмония с установленным возбудителем

S. aureus, чувствительный к оксациллину:
В/в 14 сут:
Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут;
Клиндамицин 500 мг 4 р/сут;
Линкомицин 600 мг 3 р/сут;
Оксациллин 2 г 4 р/сут;
Цефазолин 2 г 2—3 р/сут;
Цефуроксим 1,5 г 3 р/сут.

S. aureus, устойчивый к оксациллину:
В/в 2 р/сут 14 сут:
Ванкомицин 1 г;
Линезолид 600 мг;
Рифампицин 300 мг +
Ципрофлоксацин 400 мг (или ко-тримоксазол 960 мг).

K. pneumoniae, **E. coli**, чувствительные к цефалоспоринам III поколения:
В/в 7—10 сут:
Цефепим в/в 2 г 2 р/сут;
Цефотаксим 2 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут.

K. pneumoniae, E. coli, устойчивые к цефалоспоринам III поколения:
В/в 7—10 сут:
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.

Enterobacter spp., Proteus spp., Citrobacter spp., Serratia spp.:
В/в 7—10 сут:
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин 400 мг 2 р/сут;
Пефлоксацин 400 мг 2 р/сут;
Цефепим в/в 2 г 2 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2 р/сут;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.

P. aeruginosa:
В/в 7—14 сут:
Имипенем 1 г 3 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Меропенем 1 г 3 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Цефепим 2 г 2 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Цефоперазон 2 г 3 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Цефтазидим 2 г 3 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Ципрофлоксацин 400 мг 2—3 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут.

Acinetobacter spp.:
В/в 7—14 сут:
Ампициллин/сульбактам 3 г 4 р/сут;
Имипенем 500 мг 3 р/сут;
Меропенем 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам 4 г 2 р/сут;
Цефтазидим 2 г 3 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут (или тобрамицин 5 мг/кг 1 р/сут).

Candida spp.:
В/в:
Амфотерицин В (суммарная курсовая доза 5—7 мг/кг) 0,5—0,7 мг/кг 1 р/сут;
Липосомальный амфотерицин В 3—5 мг/кг 7—10 сут;
Флуконазол 400 мг 1 р/сут 14—21 сут.

Критерии эффекта и продолжительность терапии

См. статью "Внебольничная пневмония"

Ошибки и необоснованные назначения

Антимикробные препараты, применение которых при эмпирической терапии госпитальной пневмонии неоправданно и малоэффективно

Ампициллин:
- устойчивость стафилококков;
- устойчивость большинства грамотрицательных бактерий.

Ампициллин/оксациллин:
- нерациональная комбинированная форма антибиотиков — дозы ампициллина и оксациллина существенно ниже терапевтических;
- устойчивость большинства грамотрицательных бактерий.

Гентамицин, нетилмицин, тобрамицин (в режиме монотерапии):
- низкие концентрации в бронхолегочной ткани (меньше значений МПК возбудителей);
- увеличение устойчивости энтеробактерий;

- отсутствие активности против пневмококков.

Карбенициллин:
- устойчивость большинства штаммов *P. aeruginosa*;
- слабая активность против энтеробактерий;
- устойчивость стафилококков.

Оксациллин:
- не активен против грамотрицательных бактерий.

Цефалоспорины I поколения — цефазолин, цефалексин:
- устойчивость большинства грамотрицательных бактерий.

Ошибками лечения госпитальной пневмонии также являются:
- Назначение антибиотиков с нистатином. Установлено, что у иммунокомпетентных пациентов риск развития грибковой суперинфекции на фоне антибиотикотерапии не увеличен. Кроме того, нистатин не всасывается, поэтому не предотвращает развитие кандидоза слизистых полости рта и половых органов.
- Применение антибиотиков парентерально в неадекватных дозах:
  Цефотаксим — менее 4 г/сут;
  Цефоперазон — менее 4 г/сут;
  Цефтазидим — менее 3 г/сут;
  Цефтриаксон — менее 2 г/сут;
  Ципрофлоксацин — менее 600 мг/сут.

Литература

1. *Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких. Consilium Medicum 2001; 3(12): 587—95.*
2. *Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. Учебно-методическое пособие для врачей. — М.: издательский дом "РМ-Вести"; 1998. с. 28.*
3. *Ноников В.Е. Острый бронхит и инфекции дыхательных путей: антимикробная терапия. Consilium medicum 2001; 3 (8): 375—7.*
4. *Ноников В.Е.. Хроническая обструктивная болезнь легких. Современные подходы к терапии. Consilium Medicum 2001; 3(12): 584—7.*
5. *Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. — М.: ООО "Зеркало М"; 2000; с. 144.*
6. *Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата. Consilium Medicum 2002; 4 (1): 10—21.*
7. *Яковлев С.В. Госпитальная пневмония: вопросы диагностики и антибактериальной терапии. Consilium Medicum 2000; 2 (10): 400—4.*
8. *Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. — М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации; 2002; с. 127.*
9. *Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196—204.*
10. *Baldwin D.R., Macfarlane J.T. Community-acquired pneumoniae. In: Armstrong D., Cohen J., editors. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd; 1999, chapter 27, pp. 27.1—27.10.*
11. *Bartlett J.G. Management of respiratory tract infections. 3rd edition. Lippincott. Philadelphia: Williams & Wilkins 2001.*
12. *Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumoniae in adults. Clin Infect Dis 2000; 31(2): 347—82.*
13. *Donowitz G.R., Mandell G.L. Acute pneumoniae. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000; pp. 717—43.*
14. *Fein A., Grossman R., Ost D., Farber B., Cassiere H. Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory infections. Caddo, USA: Professional Communications, Inc.; 1999.*
15. *Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31(2): 383—421.*

16. *Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosos, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Resp Crit Care Med 2001; 163: 1730—54.*
17. *Read R.C., Pennington J.E. Respiratory tract infection. Oxford, UK: Health Press Limited; 1998.*
18. *Restrepo M.I., Jorgensen J.H., Mortensen E.M., Anzueto*
19. *A. Severe community-acquired pneumoniae: current outcomes, epidemiology, etiology and therapy. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 703—9.*

Глава 11. Урогенитальные инфекции

Цистит 271

Острый гнойный пиелонефрит 276

Хронический пиелонефрит 279

Уретрит 287

Бактериальный простатит 291

Урогенитальные инфекции являются частыми заболеваниями как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Частота инфекций возрастает вследствие возрастных причин и при наличии хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, мочекаменная болезнь, аденома предстательной железы. Женщины молодого и среднего возраста заболевают значительно чаще мужчин, что объясняется особенностями анатомического строения — короткой уретрой и близостью расположения уретры, влагалища и прямой кишки, которые в высокой степени колонизованы различными микроорганизмами. Большинство случаев инфекций мочевыводящих путей (МВП) у женщин представляет собой восходящую инфекцию, в результате которой микроорганизмы из перианальной области проникают в уретру, мочевой пузырь, а далее — через мочеточники в почки. У мужчин инфекции МВП в основном вторичны, то есть возникают на фоне каких-либо структурных изменений мочеполовых органов, чаще всего — предстательной железы. В стационаре, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, возрастает частота катетероассоциированных инфекций МВП.

С одной стороны, лечение урогенитальных инфекций проще по сравнению с лечением инфекций других локализаций, так как практически всегда возможна точная этиологическая диагностика. Кроме того, концентрации антибактериальных средств моче в десятки раз превышают концентрации антибактериальных средств в сыворотке крови и других тканях, что является важным условием эрадикации возбудителей. С другой стороны, при осложненных инфекциях МВП всегда имеется причина (обструкция или другая), поддерживающая инфекционный процесс, и в этом случае достигнуть полного клинического или бактериологического излечения сложно, а иногда невозможно.

С практических позиций антибактериальной терапии урогенитальные инфекции следует разделить на несколько групп, различающихся по этиологии, клиническим проявлениям, прогнозу и тактике лечения. Такое деление проводится с учетом: локализации инфекции (пиелонефрит, цистит, простатит, уретрит); остроты заболевания (острые и хронические); условий, в которых протекает заболевание (внебольничные и госпитальные урогенитальные инфекции).

Цистит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Аминогликозиды
Гентамицин 742
Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957
Диаминопиримидины
Триметоприм
Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805
Нитрофураны
Нитрофурантоин 836
Фуразидин 915
Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс 761
Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин
Пиперациллин/тазобактам 853
Полиены
Амфотерицин В 723
Рифамицины
Рифампицин 865
Сульфаниламиды комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794
Фузидины
Фузидиевая кислота 911
Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Ломефлоксацин 807
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Налидиксовая кислота 827
Норфлоксацин 839
Норбактин 838
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Пипемидовая кислота 851
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефазолин 929
Цефепим 935
Максипим 810
Цефоперазон 938
Медоцеф 814
Цефобид 937
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779
Другие антибактериальные ЛС
Фосфомицин

Цистит — воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря.

Классификация

Цистит подразделяют на острый и рецидивирующий. Такое разграничение важно для определения тактики антибактериальной терапии.

Острый цистит относится к наиболее частым бактериальным инфекциям. Заболевают преимущественно женщины молодого и среднего возраста. Встречаемость острого цистита у женщин составляет 0,5—0,7 эпизодов заболевания на одну женщину в год. Распространенность острого цистита в России, по расчетным данным, составляет 26—36 млн случаев в год.

Этиология

Острый неосложненный цистит практически всегда является моноинфекцией. Возбудители острого цистита у женщин — Escherichia coli (90% и более), Staphylococcus saprophyticus, другие энтеробактерии (единичные наблюдения).

При остром цистите, возникающем в стационаре (как правило, вследствие инструментальных вмешательств или катетеризации), возбудителями могут быть E. coli, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, грамотрицательные энтеробактерии, синегнойная палочка, грибы.

Патогенез

Цистит практически всегда является восходящей инфекцией, механизм развития которой состоит из нескольких последовательных этапов: колонизация перианальной области микроорганизмами из кишечника; проникновение микроорганизмов по уретре в мочевой пузырь; инвазия слизистой оболочки мочевого пузыря; иммунный ответ макроорганизма. При неосложненном цистите поражается только слизистая оболочка мочевого пузыря без глубокой инвазии микроорганизмов в подслизистый слой.

Факторы риска рецидива инфекции

- пожилой возраст;
- сахарный диабет.

Клинические признаки и симптомы

Основными клиническими симптомами острого цистита являются:

- частое мочеиспускание;
- рези и жжение при мочеиспускании;
- позывы на мочеиспускание;
- дискомфорт или болезненность в низу живота;
- макрогематурия (иногда).

Общее состояние больных всегда остается удовлетворительным, лихорадка для острого цистита не характерна.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика острого цистита не представляет сложностей: диагноз может быть установлен исключительно на основании характерной клинической картины заболевания. С учетом высокой вероятности в качестве этиологического агента E. coli с предсказуемым уровнем чувствительности к антибиотикам проведение микробиологической диагностики в амбулаторной практике в большинстве случаев нецелесообразно.

Рекомендуемые исследования **при остром цистите**:

- в амбулаторной практике — экспресс-анализ мочи с помощью диагностических полосок (Dipsticks) — положительная реакция на лейкоциты, эритроциты, нитриты;
- в госпитальной практике — общий анализ мочи — лейкоцитурия, эритроцитурия, бактериурия (диагностически значимая бактериурия — 10^2 КОЕ/мл). Практически всегда наблюдается пиурия.

При рецидивирующем цистите необходимы дополнительные обследования для исключения фоновой патологии — УЗИ почек и органов малого таза; определение уровня глюкозы в крови.

Дифференциальный диагноз

Дизурию при остром цистите следует дифференцировать от уретрита и вульвовагинита.

При уретрите отмечается связь начала заболевания с новым половым партнером, длительное сохранение симптоматики без лечения, выделения из уретры, слизисто-гнойный цервицит или бартолинит. Наиболее частыми причинами уретрита являются хламидийная или гонорейная инфекция.

При вульвовагините наблюдаются зуд или жжение во влагалище или в области половых губ, усиливающиеся при мочеиспускании, выделения из влагалища. При осмотре отмечаются гиперемия и выделения, болезненность при пальпации. Наиболее частой причиной вульвовагинита являются генитальный герпес и кандидоз.

Общие принципы фармакотерапии[1]

Лечение острого цистита основано, прежде всего, на приеме достаточного количества жидкости (>1,5 л/сут) и избегании половых контактов 5—7 сут. Заболевание может регрессировать спонтанно.

При остром неосложненном цистите чувствительность внебольничных штаммов E. coli к антибактериальным препаратам вполне предсказуема. По данным многоцентрового исследования в России, уровень резистентности E. coli в амбулаторных условиях составил:

к ампициллину — 33%;
к триметоприму — 20%;
к ко-тримоксазолу — 18%;
к гентамицину — 6%;
к налидиксовой к-те — 6%;
к пипемидиевой к-те — 4%;
к фторхинолонам — 3%;
к нитрофурантоину —3%.

Схемы антибактериальной терапии цистита представлены ниже.

Острый цистит

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь однократно:

Фосфомицин трометамол 3 г.

Внутрь 3 сут:

Ко-тримоксазол по 480 мг 2 р/сут;
Левофлоксацин 250 мг 1 р/сут;
Ломефлоксацин 400 мг 1 р/сут;

[1] В схемах терапии ЛС расположены в алфавитном порядке.

Норфлоксацин по 400 мг 2 р/сут.
Внутрь 5 сут:
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Ципрофлоксацин по 250 мг 2 р/сут;
Амоксициллин/клавуланат по 375 мг 3 р/сут;
Цефиксим по 400 мг 1 р/сут;
Цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 5 сут:
Налидиксовая к-та по 500 мг 3 р/сут;
Нитрофурантоин по 100 мг 4 р/сут;
Пипемидиевая к-та по 400 мг 2 р/сут;
Триметоприм по 100 мг 2 р/сут;
Фуразидин по 100 мг 3—4 р/сут.

Более длительные (семидневные) курсы антибиотикотерапии показаны **больным с факторами риска рецидива** инфекции (пожилой возраст, сахарный диабет) и **беременным женщинам** (противопоказаны фторхинолоны, ко-тримоксазол, тетрациклины).

Рецидивирующий цистит

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 7 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 375 мг 3 р/сут;
Левофлоксацин 250 мг 1 р/сут;
Ломефлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Норфлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Цефиксим 400 мг 1 р/сут;
Цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут;
Ципрофлоксацин по 250 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 7 сут:
Налидиксовая к-та по 500 мг 3 р/сут;
Нитрофурантоин по100 мг 4 р/сут;
Пипемидиевая к-та по 400 мг 2 р/сут;
Триметоприм по 100 мг 2 р/сут;
Фуразидин по 100 мг 3—4 р/сут.

Пациентам с рецидивирующими эпизодами цистита, связанными с сексуальными отношениями, рекомендуют опорожнение мочевого пузыря сразу после полового акта; при недостаточной эффективности — однократный прием внутрь следующих препаратов:
Ко-тримоксазол 480 мг;
Левофлоксацин 250 мг;
Нитрофурантоин 100 мг;
Норфлоксацин 400 мг;
Офлоксацин 200 мг;
Триметоприм 100 мг;
Фуразидин 100 мг;
Ципрофлоксацин 250 мг.

Пациентам с часто рецидивирующим циститом вне связи с половым актом может быть рекомендован длительный профилактический прием (внутрь на ночь) следующих препаратов:
Ко-тримоксазол 480 мг;
Левофлоксацин 250 мг;
Нитрофурантоин 50 мг;
Норфлоксацин 200 мг;
Офлоксацин 200 мг;
Триметоприм 100 мг;
Фуразидин100 мг;
Ципрофлоксацин 250 мг.

У женщин в постменопаузе частота рецидивов цистита может значительно снизиться при периуретральном и интравагинальном введении на ночь эстрогенсодержащих кремов (0,5 мг/г). В течение 2 нед кремы применяют ежедневно, затем 2 р/нед на протяжении 8 мес.

Госпитальный острый цистит

Чувствительность госпитальных штаммов E. coli и других патогенных микроорганизмов к антибиотикам менее предсказуема, чем внебольничных штаммов, поэтому эффективность антибактериальных препаратов при остром цистите, развившемся в стационаре вследствие катетеризации мочевого пузыря или диагностических манипуляций, прогнозировать сложно.

Для эмпирической терапии могут быть рекомендованы:
Внутрь 5—7 сут:
Левофлоксацин 250 мг 1 р/сут;
Ломефлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Нитрофурантоин по 100 мг 4 р/сут;
Норфлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Фуразидин по 100 мг 3—4 р/сут;
Цефиксим 400 мг 1 р/сут;

Ципрофлоксацин по 250 мг 2 р/сут.
В/м 5—7 сут:
Гентамицин 3 мг/кг 1 р/сут;
Цефотаксим по 1 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 1 г 1 р/сут.

При неэффективности эмпирической терапии назначение антибиотиков следует проводить с учетом данных микробиологического исследования и чувствительности выделенного возбудителя.

E. coli, Proteus mirabilis

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 3—5 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;
Нитрофурантоин по 100 мг 4 р/сут;
Фуразидин по 100 мг 3—4 р/сут;
Цефиксим 400 мг 1 р/сут;
Цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут.
В/в или в/м 3—5 сут:
Фосфомицин трометамол 3 г внутрь однократно;
Цефотаксим по 1 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 1 г 1 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 3—5 сут:
Левофлоксацин 250 мг 1 р/сут;
Ломефлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Норфлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут.
В/м 3—5 сут:
Гентамицин 3 мг/кг 1 р/сут.

Другие Enterobacteriaceae

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 3—5 сут:
Левофлоксацин 250 мг 1 р/сут;
Ломефлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Норфлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Цефиксим 400 мг 1 р/сут.

P. aeruginosa

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 5—7 сут:
Цефепим по 1 г 2 р/сут ± аминогликозид;
Цефоперазон по 2 г 2 р/сут ± аминогликозид;
Цефтазидим по 1 г 3 р/сут ± аминогликозид;
Ципрофлоксацин по 400 мг 2 р/сут ± аминогликозид.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 5—7 сут:
Имипенем по 500 мг 3 р/сут;
Меропенем по 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут ± аминогликозид;
Пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 р/сут + аминогликозид.

Staphylococcus spp. (S. saprophyticus и др.) — чувствительный к оксациллину

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 5—10 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;
Цефадроксил по 1 г 2 р/сут;
Цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут.
В/в или в/м 5—10 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Оксациллин по 2 г 4 р/сут;
Цефазолин по 2 г 2 р/сут;
Цефуроксим по 0,75—1,5 г 3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 5—10 сут:
Клиндамицин по 600 мг 3—4 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Линезолид по 600 мг 2 р/сут;
Линкомицин по 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Фузидин по 500 мг 3 р/сут.

Staphylococcus spp. (S.saprophyticus и др.) — устойчивый к оксациллину

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 5—10 сут:
Ванкомицин по 1 г 2 р/сут.
Внутрь 5—10 сут:
Линезолид по 600 мг 2 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в или внутрь 5—10 сут:
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;

Рифампицин по 300 мг 2 р/сут;
Фузидиевая к-та по 500 мг 3 р/сут.

E. faecalis

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 3—5 сут:
Амоксициллин по 1 г 3 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут.
В/в 3—5 сут:
Ампициллин по 1 г 4 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 3—5 сут:
Линезолид по 600 мг 2 р/сут;
Фосфомицин 3 г 1 р/сут.
В/в 3—5 сут:
Ванкомицин по 1 г 2 р/сут.

Candida spp.

ЛС выбора (схемы лечения):
Флуконазол 200 мг 1 р/сут в 1-й день;
затем 100 мг 1 р/сут внутрь 5 сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амфотерицин В 0,3 мг/кг в/в однократно или 5 мг/100 мл 0,9% р-ра NaCl 1 р/сут.
Промывание мочевого пузыря (2—3 сут).

Ошибки и необоснованные назначения

Антибактериальные препараты, применение которых при остром цистите нерационально:

Аминогликозиды (токсичность; применение допустимо только в стационаре);

Сульфаниламиды (резистентность, токсичность);

Ампициллин, амоксициллин (высокий уровень резистентности E. coli);

Нитроксолин (недоказанная клиническая эффективность);

Хлорамфеникол (токсичность).

Оценка эффективности лечения

Адекватная антибактериальная терапия, как правило, приводит к быстрому (в течение 0,5—2 сут) улучшению самочувствия больных и уменьшению симптоматики. Обычно симптоматика полностью исчезает к третьему дню лечения, однако необходимо завершение полного курса терапии.

Клиническое излечение оценивается по прекращению симптоматики и при нормализации анализа мочи (микроскопия или полоски). У беременных женщин при рецидивирующем течении цистита после окончания курса антибиотикотерапии целесообразно оценивать бактериологическое излечение (контрольное микробиологическое исследование мочи).

При упорно рецидивирующем течении цистита необходимо дополнительное клиническое и микробиологическое обследование больных с целью выявления сопутствующей патологии (камни, опухоль, сахарный диабет, дисгормональные нарушения), поддерживающей инфекцию (т. е. исключение осложненной инфекции), или выделения резистентных возбудителей.

Острый гнойный пиелонефрит

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Пефлоксацин 850
Абактал 699
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефепим 935
Максипим 810
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Согласно классификации Н. А. Лопаткина и соавт. (1974), острый гнойный пиелонефрит подразделяется на три формы:

- апостематозный пиелонефрит;
- карбункул почки;
- абсцесс почки.

Апостематозным пиелонефритом называют гнойно-воспалительный процесс, преимущественно в корковом слое почки, с образованием многочисленных мелких гнойничков (апостем).

Карбункул почки — гнойно-некротический процесс на ограниченном участке коркового вещества почки. На разрезе карбункул имеет клиновидную форму и состоит из большого количества мелких слившихся абсцессов, окруженных воспалительным инфильтратом и участками некроза.

Абсцесс почки — ограниченное гнойное воспаление с расплавлением ткани почки и образованием полости, заполненной гноем.

Этиология и патогенез

Основными возбудителями острого гнойного пиелонефрита являются бактерии семейства Enterobacteriaceae. В ряде случаев определяется грамположительная кокковая флора (S. aureus и др.).

Апостематозный пиелонефрит характеризуется распространением воспалительных инфильтратов из глубины почечной паренхимы по межуточной (перивенозной) ткани на поверхность почки в субкапсулярное пространство по ходу звездчатых вен, что приводит к появлению гнойничков на поверхности почки.

Карбункул почки, как правило, возникает вследствие закупорки конечного артериального сосуда почки микробным эмболом, проникшим из очага воспаления с током крови. При этом нарушается кровообращение на ограниченном участке коркового слоя почки, что приводит к его ишемии и некрозу. В дальнейшем проникшие сюда микроорганизмы вызывают гнойно-воспалительный процесс. Карбункул может также развиться вследствие слияния гнойничков при апостематозном пиелонефрите, сдавления конечного артериального сосуда коркового слоя почки воспалительным инфильтратом, локализующимся в межуточной ткани.

Абсцесс почки возникает вследствие гнойного расплавления паренхимы в очаге воспалительной инфильтрации. Чаще абсцесс почки является результатом слияния группы гнойничков при апостематозном пиелонефрите, реже возникает при расплавлении карбункула почки. В одних случаях в окружности очага нагноения в дальнейшем развивается вал из грануляционной ткани, отграничивающий **болезненный** очаг от здоровых тканей, в других — процесс распространяется на окружающую околопочечную клетчатку, приводя к развитию гнойного паранефрита, в третьих — абсцесс опорожняется в почечную лоханку.

Клинические признаки и симптомы

- тяжелое общее состояние, температура тела до 39—40° С, профузное потоотделение;
- при пальпации области пораженной почки: болезненность и защитное напряжение мышц спины и передней брюшной стенки; часто "огненная" болезненность в косто-вертебральном углу; увеличенная и болезненная почка; сильный (потрясающий) озноб;
- резко выраженные симптомы интоксикации — быстро нарастающая общая слабость, головная боль, тахикардия, тошнота, рвота, иктеричность склер, сухой язык, адинамия;
- анализ крови — сдвиг в формуле влево; резко повышенное количество лейкоцитов; токсическая зернистость лейкоцитов;
- анализ мочи — высокая степень бактериурии (может быть наиболее ранним характерным симптомом заболевания).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз основывается, главным образом, на вышеперечисленных симптомах и лабораторных признаках. Дополнительную информацию можно получить при **ультразвуковом сканировании** почки и **рентгенологическом исследовании** органов грудной клетки, органов мочевой системы (обзорном) и **экскреторной урографии** (**табл. 51**), а также при помощи **радиоизотопных методов** обследования (радионуклидная нефросцинтиграфия, непрямая ангиография, реноргафия).

Таблица 51. Данные методов объективного исследования

Ультразвуковое сканирование	Рентгенологическое исследование
Апостематозный пиелонефрит	
Уменьшение или отсутствие подвижности почки Отсутствие четких периферических границ почки Слабая дифференциация коркового и мозгового слоев	Органы грудной клетки ▪ часто выпот в плевральном синусе на стороне пораженной почки Мочевая система (обзорная урография): ▪ отсутствие контура поясничной мышцы на стороне заболевания ▪ увеличенные размеры пораженной почки ▪ сколиоз позвоночника в сторону пораженной почки Экскреторная урография: ▪ нечеткость контуров чашечек и лоханки ▪ увеличенные размеры почек ▪ ограничение или отсутствие подвижности почки при дыхании ▪ снижение функциональной способности почки ▪ деформация чашечно-лоханочной системы
Карбункул почки	
Выбухание внешнего контура почки Неоднородность гипоэхогенных структур Отсутствие дифференциации между корковым и мозговым слоями	
Абсцесс почки	
Гипоэхогенные структуры в почечной паренхиме Иногда: уровень жидкости; капсула абсцесса	

Радионуклидное исследование позволяет оценить функцию почек, кровообращение почек, уродинамику. На нефросцинтиграммах в *фазе гнойного воспаления* отмечаются:

- значительное снижение сосудистого сегмента
- уплощение и замедление секреторного сегмента
- слабая выраженность экскреторного сегмента
- "обструктивная" кривая линия при отсутствии обтурации верхних мочевыводящих путей (при тотальном гнойном поражении почки)
- нарушение внутрипочечной циркуляции
- замедление перехода крови из артериального русла в венозное
- венозный отток из почечных вен в нижнюю полую вену

Дифференциальный диагноз

Гнойный пиелонефрит следует дифференцировать с:

- инфекционными заболеваниями (брюшной тиф, инфекционный гепатит, грипп, пневмония и др.);
- хирургическими заболеваниями (острый холецистит, острый аппендицит);
- сепсисом;
- опухолями.

В дифференциальной диагностике большое значение имеют:

- местные симптомы гнойного пиелонефрита ("огненная" болезненность в костовертебральном углу на стороне пораженной почки, интенсивные боли в области почки, усиливающиеся при пальпации увеличенной и напряженной почки либо при поколачивании поясничной области);
- данные лабораторного исследования (значительная лейкоцитурия, массивная бактериурия, протеинурия, дизурия);
- снижение функции пораженной почки и ограничение ее дыхательной экскурсии.

Если общепринятые методы исследования не позволяют установить точный диагноз, можно провести дополнительные исследования (абдоминальную аортографию, селективную почечную артериографию, компьютерную томографию и др.).

Клинические рекомендации

Апостематозный пиелонефрит, карбункул почки и абсцесс почки являются абсолютными показаниями для **экстренного оперативного вмешательства (**люмботомия, декапсуляция почки, крестообразное рассечение или иссечение карбункула или абсцесса почки и дренирование паранефральной клетчатки), направленного на вскрытие и дренирование гнойно-некротического очага. Параллельно с хирургическим вмешательством проводится антибактериальная терапия.

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 2—4 нед:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут ±
Гентамицин по 3—5 мг/кг 1 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут;
Цефазолин по 2 г 2—3 р/сут +
Гентамицин 3—5 мг/кг 1 р/сут;
Цефотаксим по 1 г 3 р/сут;
Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут ±
Гентамицин 3—5 мг/кг 1 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 2—4 нед:

Имипенем по 500 мг 3 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Меропенем по 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Цефепим по 2 г 2 р/сут;
Ципрофлоксацин по 400 мг 2 р/сут.

При неэффективности указанных режимов терапии к лечению может быть присоединен ванкомицин в/в в дозе 1 г 2 р/сут.

Длительность антибиотикотерапии (от 2 до 4 недель) определяется клинико-лабораторной картиной. В первые 5—7 дней обязательно парентеральное введение антибиотиков, затем возможен переход на прием внутрь.

Хронический пиелонефрит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Аминогликозиды
Гентамицин 742
Нетилмицин 832
Тобрамицин
Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957
Другие ЛС
Гепарин
Допамин
Натрия хлорид
Салин 874
Пентоксифиллин
Плазма
Тиклопидин
Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Эртапенем
Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805
Нитрофураны
Нитрофурантоин 836
Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс 761
Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901
Полиены
Амфотерицин В 723
Рифамицины
Рифампицин 865
Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794
Фениколы
Хлорамфеникол 921
Фузидины
Фузидиевая кислота 911
Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Ломефлоксацин 807
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Норфлоксацин 839
Норбактин 838
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Пефлоксацин 850
Абактал 699
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим 810
Цефиксим 936
Цефоперазон 938
Медоцеф 814
Цефобид 937
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтазидим 942
Цефтибутен 943
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779
Другие антибактериальные ЛС
Фосфомицин

Хронический пиелонефрит является инфекционным воспалительным заболеванием почек с поражением лоханки, чашечек, паренхимы и интерстициальной ткани.

Хронический пиелонефрит является самым частым заболеванием почек во всех возрастных группах. Существуют различия в заболеваемости пиелонефритом мужчин и женщин в разные возрастные периоды. В целом женщины преобладают среди больных пиелонефритом. В возрасте от 2 до 15 лет девочки болеют пиелонефритом в шесть раз чаще, чем мальчики, почти такое же соотношение отмечается между мужчинами и женщинами в молодом и среднем возрасте. В пожилом возрасте пиелонефрит чаще возникает у мужчин. Эти различия связаны с нарушением уродинамики и инфицированием мочевыводящих путей в разные возрастные периоды у представителей разного пола.

Пиелонефрит подразделяют на:

- **неосложненный**, который является самостоятельным заболеванием
- **осложненный**, который развивается на фоне других болезней:
  — мочекаменной;
  — женских половых органов;
  — аденомы предстательной железы;
  — опухолей мочеполовой системы;
  — сахарного диабета.

Осложненные инфекции закономерно наблюдаются у больных пожилого возраста. Частота старческого пиелонефрита возрастает с каждым десятилетием жизни пожилого человека, достигая на десятом десятилетии 45% у мужчин и 40% у женщин.

Этиология

Наиболее частым возбудителем хронического пиелонефрита является кишечная палочка, реже встречаются другие грамотрицательные бактерии, стафилококки и энтерококки. Наблюдаются особенности этиологической структуры пиелонефрита в зависимости от условий возникновения заболевания (**табл. 52**).

У амбулаторных больных при остром и хроническом пиелонефрите в этиологии заболевания преобладает E. coli, значение других микроорганизмов существенно меньше. При пиелонефрите, возникшем в стационаре (госпитальная инфекция), значительно увеличивается спектр возбудителей заболевания, причем возрастает

Таблица 52. Этиологическая структура пиелонефрита (в %)

Микроорганизмы	Амбулаторные больные		Стационарные больные	
	Острая инфекция	Хроническая инфекция	Отделения общего профиля	Отделения интенсивной терапии
E. coli	90	75	42	24
Proteus spp.	5	8	6	5
Klebsiella, Enterobacter	< 1	6	15	16
Enterococcus spp.	< 1	3	15	23
Staphylococcus spp.	< 1	3	7	5
Streptococcus spp.	2	< 1	< 1	< 1
P. aeruginosa	< 1	< 1	7	17
Другие грамотрицательные микроорганизмы	3	5	8	10

значение и грамположительных микроорганизмов — энтерококков, стафилококков (в основном *S. saprophyticus*). У больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, особенно при наличии постоянного мочевого катетера, увеличивается этиологическое значение синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, а также энтерококков и грибов. Особенности этиологической структуры пиелонефрита необходимо учитывать при планировании антибиотикотерапии.

Примерно в 20% случаев госпитального пиелонефрита наблюдаются микробные ассоциации, особенно у больных с постоянным мочевым катетером. В течение болезни может наблюдаться смена возбудителя инфекции, появление полирезистентных форм микроорганизмов, особенно при бесконтрольном и бессистемном применении антибиотиков. При поступлении в стационар собственная мочевая флора больного очень быстро (в течение 2—3 суток) замещается на внутрибольничные штаммы бактерий. Поэтому пиелонефрит, развившийся в стационаре, характеризуется более упорным течением и более неблагоприятным прогнозом.

Клинические признаки и симптомы

Клинические симптомы сепсиса могут наблюдаться с обострением хронического пиелонефрита. Обострение хронического пиелонефрита, обусловленного грамотрицательными бактериями, может быть причиной развития бактериемического шока и острой почечной недостаточности.

В отличие от инфекций других отделов мочевыводящей системы, для обострения хронического пиелонефрита характерна выраженная клиническая симптоматика.

Симптомы:

- озноб;
- высокая лихорадка;
- выраженная интоксикация;
- боли в пояснице (усиливающиеся при пальпации, ходьбе, поколачивании);
- тошнота;
- рвота;
- симптомы сепсиса (у 30% больных).

Данные исследования:

- анализ крови — лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг формулы влево, *реже*: анемия, повышение С-реактивного белка (СРБ), возможны увеличение мочевины и креатинина, бактериемия;
- анализ мочи с микроскопией осадка — протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия (особенно при мочекаменной болезни), *реже:* цилиндрурия, пиурия, бактериурия (10^4 КОЕ/мл и выше);
- исследование мочи с помощью диагностических полосок (Dipsticks) — положительная реакция на лейкоциты и нитриты.

У больных пожилого возраста клиническая симптоматика обострения пиелонефрита может быть скудной. Иногда единственным признаком заболевания может быть нарушение сознания или другие внепочечные симптомы — прогрессирующая слабость, потеря аппетита, адинамия или признаки нарушения функции других органов (декомпенсация сердечной недостаточности, бронхолегочной патологии, сахарного диабета, прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз обострения хронического пиелонефрита ставится на основании анамнеза и характерной клинической картины.

Диагностический минимум обследования **в амбулаторной практике** включает:

- общий анализ мочи с микроскопией осадка. В качестве экспресс-диагностики удобно исследовать мочу с помощью диагностических полосок (Dipsticks). Положительный тест на нитриты обладает высокой специфичностью, но меньшей чувствительностью, так как нитриты образуются только при метаболизме Enterobacteriaceae, но не грамположительных бактерий или P.aeruginosa;
- общий анализ крови;
- исследование в крови мочевины, креатинина, СРБ;
- микробиологическое исследование мочи (обязательно у беременных женщин при частых рецидивах или неэффективности антибактериальной терапии).

Диагностический минимум обследования пациента с обострением хронического пиелонефрита **в стационаре** дополнительно включает:

- УЗИ почек и органов малого таза;
- исследование гемокультуры;
- микробиологическое исследование мочи.

Для уточнения характера поражения почек можно проводить дополнительные методы исследования (см. дифференциальный диагноз).

Этиологическая диагностика включает:

- определение достоверной бактериурии путем количественного определения бактерий в средней порции мочи, полученной при свободном мочеиспускании (у больных с мочевым катетером — при надлобковой пункции мочевого пузыря) — основа диагностики. Диагностически значимая величина бактериурии для грамотрицательных микроорганизмов — 10^4 КОЕ/мл и выше, для стафилококка — 10^3 КОЕ и выше;
- окраска мочи по Граму — позволяет быстро получить предварительные ориентировочные данные о характере возбудителя;
- культуральное исследование мочи (посев на питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя и определение его чувствительности к препаратам) желательно проводить у всех пациентов в стационаре;
- исследование крови на стерильность — обязательно при подозрении на бактериемию (высокая лихорадка, ознобы) и в отделении интенсивной терапии.

Необходимым условием достоверности результатов бактериологического исследования является правильность забора мочи и крови (см. главу 2). Мочу для проведения микробиологического исследования следует забирать до начала антибактериальной терапии. В случае если больной получает антибактериальные препараты, их следует отменить за 2—3 дня до исследования.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с:

- острым холециститом;
- аппендицитом;
- пневмонией;
- инфекциями нижних отделов мочевыводящих путей (цистит, уретрит, простатит); характерны дизурические явления, которые при пиелонефрите возникают только в случае вовлечения в процесс нижележащих отделов мочевыводящих путей.

Для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями могут потребоваться дополнительные исследования:

- обзорная рентгенография мочевой системы;
- рентгенография грудной клетки;
- экскреторная урография (не рекомендуется в острую фазу заболевания);
- компьютерная томография;
- радионуклидная нефросцинтиграфия — см. статью "Острый гнойный пиелонефрит".

Общие принципы лечения

Лечение пиелонефрита должно быть **комплексным**, включающим следующие обязательные мероприятия:

- устранение причин, вызывающих нарушение пассажа мочи или почечного кровообращения (артериального или венозного);
- антибактериальную терапию (эмпирическую и этиотропную);
- лечение нарушений коагуляции;
- симптоматическую терапию;
- профилактику рецидивов и обострений.

Основная роль в лечении пиелонефрита принадлежит антибактериальным средствам (см. ниже). Однако применение антибиотиков без восстановления пассажа мочи обычно не дает устойчивого эффекта. Отток мочи восстанавливается хирургическим путем. Нередко восстановление пассажа мочи позволяет получить стойкую ремиссию заболевания без длительной антибактериальной терапии.

В случае развития гнойного пиелонефрита и клинической картины уросепсиса необходимо корректировать коагуляционные нарушения и гиповолемию:

Гепарин (подкожно 10 000—20 000 ЕД/сут) +
дезагреганты (пентоксифиллин в/в 100—200 мг 1—2 р/сут,
Тиклопидин внутрь 250 мг 1—2 р/сут).
Кристаллоидные и коллоидные растворы (изотонический раствор натрия хлорида, полиглюкин) в/в инфузионно под контролем центрального венозного давления.

При развитии гипотонии (АД < 90/60 мм рт. ст.):

Допамин (2—10 мкг/кг/мин) или
Добутамин (2—10 мкг/кг/мин) в/в инфузионно под контролем АД и параметров центральной гемодинамики.

При появлении кровоточивости, развитии острой почечной недостаточности, выраженной интоксикации:

Свежезамороженная плазма (струйно, не менее 0,5 л).

Важное значение в лечении пиелонефрита принадлежит применению противовоспалительных средств, немедикаментозным мероприятиям — ограничению двигательной активности в острый период, поддержанию достаточного питьевого режима.

Антимикробная фармакотерапия при пиелонефрите должна быть этиотропной, т. е. основываться на результатах микробиологического исследования и чувствительности выделенного возбудителя к антибиотикам. Учитывая постоянную доступность материала для микробиологического исследования и возможность выделения ведущего возбудителя, эмпирический выбор антибиотиков следует признать адекватным только на начальном этапе терапии. При получении результатов микробиологического исследования терапия должна быть откорректирована.

Требования, предъявляемые к антибиотикам, применяемым для лечения пиелонефрита:

- адекватный спектр антимикробной активности;
- адекватный уровень чувствительности к ним основных возбудителей;
- создание бактерицидных концентраций в моче и тканях почек;
- создание высоких концентраций в сыворотке крови (с учетом высокой частоты бактериемии при пиелонефрите).

Антибактериальные препараты для лечения пиелонефрита, возникшего *вне стационара*, следует выбирать с учетом данных региональных фармакоэпидемиологических исследований. В основе планирования антибактериальной терапии пиелонефрита *в стационаре* должны лежать данные локального мониторирования внутрибольничных возбудителей и их чувствительности к антибиотикам, так как уровень резистентности микроорганизмов в медицинских учреждениях существенно различается.

Внебольничное обострение хронического пиелонефрита (амбулаторные больные)

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 10—14 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/ сут;
Левофлоксацин 250 мг 1 р/сут;
Ломефлоксацин по 400 мг 1—2 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Цефиксим 400 мг 1 р/сут;

Цефтибутен по 200—400 мг 2 р/сут;
Цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут;
Ципрофлоксацин по 250—500 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 10—14 сут:
Ко-тримоксазол по 480 мг 2 р/сут;
Хлорамфеникол по 500 мг 4 р/сут.

В двойном слепом исследовании показано, что ко-тримоксазол уступает по клинической и бактериологической эффективности ципрофлоксацину. *Хлорамфеникол* потенциально токсичен, назначение оправданно только при недоступности других антибиотиков.

Внебольничное обострение хронического пиелонефрита (госпитализированные больные, тяжелое течение)

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 10—14 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Цефотаксим по 1 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 1 г 1 р/сут;
Цефуроксим по 750 мг 3 р/сут;
Ципрофлоксацин по 200 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 10—14 сут:
Гентамицин 240 мг 1 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут;
Эртапенем в/в 1 г 1 р/сут.

Через 3—4 дня терапии после нормализации температуры целесообразен перевод пациента на долечивание пероральными антибиотиками. При этом гентамицин можно заменить фторхинолоном или цефиксимом, тикарциллин/клавуланат — амоксициллин/клавуланатом, эртапенем — фторхинолоном, цефтриаксон, цефотаксим — цефиксимом.

Госпитальный пиелонефрит

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 10—14 сут:
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат в/в по 3,2 г 3 р/сут;
Цефотаксим в/в по 2 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут;
Ципрофлоксацин по 200 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 10—14 сут:
Гентамицин 3 мг/кг 1 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Нетилмицин 3 мг/кг 1 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Тобрамицин 3 мг/кг 1 р/сут;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.

Через 3—4 дня терапии после нормализации температуры целесообразен перевод пациента на долечивание пероральными антибиотиками. При этом цефотаксим и цефтриаксон могут быть заменены цефиксимом или цефтибутеном, аминогликозид — фторхинолоном или цефиксимом, тикарциллин/клавуланат — амоксициллин/клавуланатом, пиперациллин/тазобактам — фторхинолоном, эртапенем — фторхинолоном. Длительность терапии (кроме имипенема и меропенема) может быть увеличена до трех недель при персистировании возбудителя в моче.

Пиелонефрит, развившийся в отделении интенсивной терапии

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 10—14 сут:
Цефепим по 1—2 г 2 р сут ± аминогликозид;
Цефоперазон по 2—3 г 2 р/сут ± аминогликозид;
Цефтазидим по 1—2 г 3 р/сут ± аминогликозид;
Ципрофлоксацин по 400 мг 2 р/сут ± аминогликозид.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 10—14 сут:
Имипенем по 500 мг 3 р/сут;
Меропенем по 500 мг 3 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 2,5—4,5 г 3 р/сут ± аминогликозид;

Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут ± аминогликозид.

Длительность терапии (кроме имипенема и меропенема) может быть увеличена до трех недель при персистировании возбудителя в моче.

Особенности антибактериальной терапии обострения хронического пиелонефрита у беременных

Беременным противопоказаны фторхинолоны, ко-тримоксазол и хлорамфеникол. Схемы, содержащие аминогликозиды, следует назначать с особой осторожностью ввиду потенциального токсического действия на плод.

Этиотропная терапия

При неэффективности эмпирической терапии коррекцию антибактериальных средств следует проводить с учетом данных микробиологического исследования мочи/крови и чувствительности выделенного возбудителя.

E. coli, P. mirabilis

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 10—14 сут:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Цефотаксим по 1—2 г 3 р/сут;
Цефтриаксон по 1—2 г 1 р/сут;
Цефуроксим по 750 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 10—14 сут:

Гентамицин 3 мг/кг 1 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин в/в 400 мг 1 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут.

Другие Enterobacteriaceae (госпитальные штаммы)

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 10—14 сут:

Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин по 400 мг 1 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 2,5 г 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут;
Цефепим по 1—2 г 2 р/сут ± аминогликозид.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 10—14 сут:

Имипенем по 500 мг 3 р/сут;
Меропенем по 500 мг 3 р/сут;
Ципрофлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут;
Эртапенем 1 г 1 р/сут.

P. aeruginosa

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 10—14 сут:

Цефепим по1—2 г 2 р/сут ± аминогликозид;
Цефоперазон по 2—3 г 2 р/сут ± аминогликозид;
Цефтазидим по 2 г 3 р/сут ± аминогликозид;
Ципрофлоксацин по 400 мг 2 р/сут ± аминогликозид.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 10—14 сут:

Имипенем по 500 мг 3 р/сут;
Меропенем по 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут ± аминогликозид;
Пиперациллин/тазобактам по 2,5—4,5 г 3 р/сут + аминогликозид.

Staphylococcus spp. (S. saprophyticus и др.) — чувствительный к оксациллину

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 14—21 сут:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут;
Оксациллин по 2 г 4 р/сут;
Цефазолин по 2 г 2 р/сут;
Цефуроксим по 750 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 14—21 сут:

Гентамицин 3 мг/кг 1 р/сут;
Клиндамицин по 600 мг 3—4 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Линкомицин по 600 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут.

Staphylococcus spp. (S. saprophyticus и др.) — устойчивый к оксациллину

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 14—21 сут:
Ванкомицин 1 г 2 р/сут;
Линезолид по 600 мг 2 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в или внутрь 14—21 сут:
Рифампицин по 300 мг 2 р/сут;
Фузидиевая кислота по 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут.

Целесообразно комбинированное применение рифампицина или фузидиевой кислоты с ципрофлоксацином или ко-тримоксазолом.

E. faecalis

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 10—14 сут:
Ампициллин по 1—2 г 4 р/сут ±
Гентамицин 3 мг/кг в сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 10—14 сут:
Ванкомицин по 1 г 2 р/сут.
Внутрь 10—14 сут:
Линезолид по 600 мг 2 р/сут;
Фосфомицин 3 г 1 р/сут.

E. faecium

ЛС выбора (схемы лечения):
Ванкомицин 1 г 2 р/сут ±
Гентамицин;
Линезолид по 600 мг 2 р/сут ±
Гентамицин.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Фосфомицин 3 г 1 р/сут;
Рифампицин по 450—600 мг 2 р/сут;
Нитрофурантоин по 100 мг 3—4 р/сут.

Режимы терапии не установлены.

Candida spp.

Показания к антифунгальной терапии: повторная кандидурия в сочетании с клиническими признаками пиелонефрита; кандидурия без клинических признаков пиелонефрита у пациента с высоким риском диссеминированного кандидоза (см. главу "Микозы").

ЛС выбора (схемы лечения):
Флуконазол 200 мг 1 р/сут в/в или внутрь 7—14 сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амфотерицин В (при неэффективности флуконазола или выделении устойчивых к флуконазолу штаммов) 0,3—0,6 мг/кг 1 р/сут;
Липосомальный амфотерицин В (при наличии почечной недостаточности или плохой переносимости амфотерицина В) 3 мг/кг 1 р/сут в/в 1—7 сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Антибактериальные препараты, применение которых при обострении хронического пиелонефрита нерационально:

- бензилпенициллин (отсутствие активности в отношении *E. coli* и других грамотрицательных микроорганизмов);
- ампициллин, амоксициллин (высокий уровень устойчивости *E. coli*);
- сульфаниламиды (высокий уровень устойчивости грамотрицательных микроорганизмов, токсичность);
- нитроксолин (недоказанная клиническая эффективность);
- цефалоспорины I поколения — цефазолин, цефалексин, цефрадин, цефадроксил (слабая активность в отношении грамотрицательных бактерий).

К распространенным ошибкам лечения обострения хронического пиелонефрита также относятся:

- недостаточная продолжительность курсов антибиотикотерапии (менее 10 дней);
- назначение аминогликозидов в амбулаторной практике;
- противорецидивные ежемесячные курсы применения антибиотиков (недоказанная эффективность);
- назначение вместе с антибиотиками противогрибковых средств (доказано, что нистатин, леворин, кетоконазол неэффективны для профилактики грибковой суперинфекции).

Оценка эффективности лечения

Назначение антибактериальных препаратов, как правило, сопровождается быстрым (в течение 2—3 дней) улучшением самочувствия пациентов и уменьшением клинической симптоматики. Полного исчезновения симптомов заболевания обычно удается достичь к 4—5-му дню лечения, нормализации анализов мочи и гемограммы — к 5—7-му. Однако нормализация субъективных и объективных показателей не должна быть причиной сокращения продолжительности курса антибактериальной терапии.

Критерии излечения:

- клинического:
  - — исчезновение симптомов обострения;
  - — нормализация анализа мочи — прекращение лейкоцитурии, пиурии, клинически значимой бактериурии ($<10^4$ КОЕ/мл).
- бактериологического:
  - — эрадикация возбудителя.

На фоне эффективной антибактериальной терапии моча становится стерильной к 3—4-му дню лечения. При персистировании возбудителя в моче после окончания курса терапии целесообразно продолжение применения антибиотика (с учетом чувствительности) еще в течение 1—2 недель.

Профилактика рецидивов и повторных обострений

К профилактическому применению антибактериальных средств при частых обострениях пиелонефрита следует относиться крайне осторожно. В настоящее время нет достоверных данных, свидетельствующих об эффективности и целесообразности профилактических курсов антибактериальных препаратов при пиелонефрите. Кроме того, профилактическое применение антибиотиков способствует селекции устойчивых штаммов микроорганизмов. Особенно необоснованно профилактическое назначение антибиотиков больным пожилого возраста и пациентам с постоянным мочевым катетером, так как у них риск осложнений терапии существенно превышает потенциальную пользу.

Более целесообразны немедикаментозные методы профилактики обострений пиелонефрита:

- адекватный питьевой режим — 1,2—1,5 л/сут (осторожно у больных с нарушенной функцией сердца);
- фитотерапия.

Хотя эффективность фитотерапии достоверно не доказана, к ней следует относиться благожелательно, поскольку она способствует улучшению мочевыведения и не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений.

Благоприятное влияние лекарственных растений на почечную функцию связано со следующими свойствами:

- мочегонное действие (зависит от содержания эфирных масел, сапонинов, силикатов) — можжевельник, петрушка, листья березы;
- противовоспалительное действие (обусловлено танинами и арбутином) — листья брусники, толокнянки;
- антисептическое действие (обусловлено фитонцидами) — чеснок, лук, ромашка.

Уретрит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Мидекамицин 819
Макропен 809
Рокситромицин 869
Рулид 871
Спирамицин 880
Ровамицин 868
Эритромицин 964
Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Орнидазол
Секнидазол
Тинидазол
Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой
Ацикловир 727
Валацикловир 736
Фамцикловир
Тетрациклины
Доксициклин 754
Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Ломефлоксацин 807
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Норфлоксацин 839
Норбактин 838
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефиксим 936
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779
Другие антибактериальные ЛС
Спектиномицин 879
Кирин 782

Уретрит — воспаление слизистой оболочки мочеиспускательного канала.

Классификация

В клинической практике принято разделение уретритов следующим образом:

- инфекционные, к которым относятся бактериальные, трихомонадные, вирусные, хламидиозные, микотические (кандидозные уретриты), а также вызванные микоплазмами, гарднереллами, уреаплазмами. В свою очередь инфекционные уретриты подразделяются на первичные и вторичные. Под вторичными уретритами понимают такие, которые возникают вследствие инвазивных манипуляций (уретроскопии, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря, различных инстилляций в мочевой пузырь и др.);
- неинфекционные — травматические, аллергические, обменные, конгестивные.

Этиология и патогенез

Многообразие клинических форм уретритов обусловлено различными этиологическими факторами. Наиболее частой причиной уретритов является гонококковая инфекция (*N. gonorrhoeae*). *C. trachomatis* — второй по частоте возбудитель уретритов, примерно 50% случаев негонококкового уретрита вызвано этим микроорганизмом. Среди других атипичных микроорганизмов некоторое значение в этиологии уретрита имеют *M. hominis, M. genitalium, U. urealiticum.* В развитии неспецифических бактериальных уретритов могут иметь значение грамотрицательные (прежде всего *E. coli*) и грамположительные бактерии (стрептококки, стафилококки), особенно в случае возникновения уретрита после инвазивных диагностических манипуляций. Кроме указанных микроорганизмов в этиологии уретритов могут иметь значение Trichomonas vaginalis и некоторые вирусы, прежде всего *Herpes simplex virus.*

Значительную роль в патогенезе неспецифических уретритов играет общее состояние организма. Прием алкоголя, недостаточная физическая активность, застойный фактор, который приводит к венозному стазу в подслизистом слое уретры, предрасполагают к возникновению неспецифического уретрита.

Клинические признаки и симптомы

По степени выраженности клинических признаков заболевания различают три основные формы уретритов: острые, торпидные, хронические.

Для острого уретрита характерны обильные гнойные выделения из уретры, ярко-красные, отечные губки уретры. Резко выражены субъективные расстройства: жжение и боль в начале мочеиспускания, его учащение. При поражении заднего отдела уретры клиническая картина меняется: уменьшается количество выделений из уретры, резко увеличивается частота мочеиспусканий, в конце акта мочеиспускания появляется резкая боль, иногда наблюдается терминальная гематурия.

Клиническая картина торпидного и хронического уретрита приблизительно одинакова. Субъективные расстройства выражены скудно и характеризуются явлениями дискомфорта, парестезиями, зудом в области уретры. Как правило, свободные выделения из уретры отсутствуют.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основными методами исследования при уретрите являются: бактериоскопический, бактериологический, клинический.

Бактериоскопический метод включает исследование выделений из уретры при помощи окраски (по Граму, Романовскому—Гимза и др.) и предназначен для выявления микробов и простейших.

Для обнаружения трихомонад применяют исследование нативных препаратов. Для выявления характерных подвижных трихомонад уретральное отделяемое исследуют под микроскопом в капле изотонического раствора хлорида натрия.

Возбудители микотических уретритов — дрожжеподобные грибы, которые определяются в отделяемом из уретры в виде большого количества нитей псевдомицелия в густой плотной слизи. К микотическим уретритам относятся кандидозные уретриты. Возбудителем является Candida albicans. Диагностика основывается на выявлении Candida albicans в выделениях из уретры при прямой микроскопии, микроскопии нативных и окрашенных препаратов.

При подозрении на гонорейную этиологию уретрита проводится бактериоскопическое исследование мазков из уретры, где обнаруживаются грамотрицательные диплококки, отличающиеся полихромазией и полиморфизмом, наличием капсулы.

При гарднереллезном уретрите в нативных препаратах обнаруживают плоские эпителиальные клетки, к поверхности которых прикрепляются гарднереллы, придавая им характерный "приперченный" вид. В окрашенных мазках цитологическая картина характеризуется наличием отдельных, разбросанных по полю зрения лейкоцитов, значительного количества мелких, чаще грамотрицательных палочек, располагающихся на эпителиальных клетках.

Лабораторная диагностика хламидиоза до настоящего времени сложна. Наиболее часто применяются следующие методы диагностики: цитологические, серологические, изоляция возбудителя на клеточных культурах. Наиболее регламентированным методом для постановки урогенитального хламидиоза является реакция прямой или непрямой иммунофлюоресценции с использованием моно- или поликлональных антител, меченных флюоресцеинизотиоцианатом (ФИТС), а также метод ПЦР-диагностики.

Об этиологической роли уреаплазм и микоплазм в возникновении уретрита можно судить по выявлению в крови специфических антител к данному возбудителю. Микоплазмы легче всего выявляют в посевах на искусственных питательных средах с учетом типичной морфологии колоний, а уреаплазмы — по способности расщеплять мочевину на углекислый газ и аммиак. В настоящее время для диагностики уреаплазменного поражения уретры предложен количественный метод посевов — обнаружение возбудителя по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ). Так, уреаплазму следует считать возбудителем урет-

рита в случае более 1000 КОЕ в 1мл мочи, и установлено характерное повышение титра антител в парных сыворотках.

Возбудителем герпетического уретрита чаще всего является вирус простого герпеса. Диагностика вирусной герпетической урогенитальной инфекции основана на обнаружении в соскобах или в мазках, взятых из оснований свежих герпетических поражений кожи или слизистой оболочки уретры, многоядерных гигантских клеток и внутриклеточных включений. Проводят также реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА): вирус герпеса фиксирован на сенсибилизированных танином эритроцитах. С успехом применяют специфические и чувствительные методы выявления антигена VPG — реакцию ПИФ, при которой в ядрах пораженных эпителиальных клеток видны округлые образования с ярко-зеленым свечением.

Бактериологические методы позволяют определить возбудителя неспецифического уретрита, его видовую принадлежность и количество, чувствительность к антибиотикам.

К клиническим методам исследования относятся многостаканная проба мочи, уретроскопия. Они показаны для уточнения характера и уровня поражения слизистой оболочки уретры, для выявления осложнений — простатита, везикулита, эндоцервицита.

С практических позиций у больных уретритом целесообразно в первую очередь исключить гонококковую этиологию заболевания. При исключении гонореи дальнейшее обследование пациента для уточнения этиологии заболевания проводят в зависимости от возможностей медицинского учреждения. При недоступности указанных выше методик проводят эмпирическую терапию.

Общие принципы лечения

При осуществлении антибактериальной терапии разных форм уретритов необходимо проводить также лечение полового партнера, так как уретрит относится к болезням, передаваемым половым путем. В период острого процесса рекомендуется воздержаться от половых контактов. Схемы антибактериальной терапии разных форм уретритов представлены ниже.

РФТ гонорейного уретрита

При лечении острого гонорейного уретрита могут быть использованы следующие антибактериальные препараты.

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь однократно:

Офлоксацин 400 мг;
Цефиксим 400 мг;
Ципрофлоксацин 500 мг.

В/м однократно

Цефтриаксон 250 мг.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь однократно:

Амоксициллин/клавуланат 625 мг;
Ломефлоксацин 600 мг;
Левофлоксацин 500 мг;
Норфлоксацин 400 мг;
Цефуроксим аксетил 1 г.

В/м однократно:

Спектиномицин 2 г
Цефотаксим 500 мг.

В настоящее время гонорейная инфекция часто ассоциирована с хламидийной, поэтому в этом случае в лечение необходимо включать препараты, активные в отношении C.trachomatis:

Внутрь однократно:

Азитромицин 1 г.

7 сут:

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут;
Кларитромицин по 500 мг 2 р/сут.

РФТ эмпирической терапии негонококкового уретрита

ЛС выбора (схемы лечения):

Азитромицин 1 г внутрь однократно;
Доксициклин 100 мг 2 р/сут внутрь 7 сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 7 сут:

Кларитромицин по 500 мг 2 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Офлоксацин по 200 мг 2 р/сут;
Рокситромицин по 150 мг 2 р/сут;
Эритромицин по 500 мг 4 р/сут.

РФТ хламидийного уретрита

ЛС выбора (схемы лечения):
Азитомицин 1 г однократно.
Внутрь 7 сут:
Кларитромицин по 500 мг 4 р/сут.

Лечение хламидийного уретрита у беременных женщин
Внутрь 7 сут:
Рокситромицин 150 мг 2 р/сут;
Спирамицин 3 млн МЕ 2 р/сут;
Эритромицин 500 мг 4 р/сут.

РФТ уретрита, вызванного M. hominis, U. urealiticum

Эффективность различных режимов терапии мало изучена. На основании активности in vitro могут быть рекомендованы следующие препараты:
Внутрь 7 сут:
Доксициклин по 100 мг 2 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Мидекамицин по 400 мг 3 р/сут.

РФТ уретрита, вызванного T. vaginalis

Метронидазол 500 мг 2 р/сут внутрь 7 сут.
Орнидазол 500 мг 2 р/сут внутрь 5 сут
Внутрь однократно:
Секнидазол 2 г;
Тинидазол 2 г.

РФТ кандидозного уретрита

Флуконазол 200 мг в 1-е сутки, затем 100 мг 1 р/сут внутрь 4 сут.

РФТ герпетического уретрита

Внутрь в течение 10 дней:
Ацикловир по 400 мг 3 р/сут или по 200 мг 5 р/сут;
Валацикловир по 1 г 2 р/сут.
Внутрь 5—10 сут:
Фамцикловир 250 мг 3 р/сут.

Оценка эффективности лечения

Клиническое излечение оценивается по прекращению симптоматики заболевания и нормализации анализа мочи. При упорном рецидивировании уретрита необходимо провести дополнительное обследование больных для исключения сопутствующей патологии (камни, стриктура уретры, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и др.), которая поддерживает инфекционный процесс.

Бактериальный простатит

Указатель описаний ЛС

Сульфаниламиды комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Тетрациклины
Доксициклин

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Ломефлоксацин 807
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Пефлоксацин 850
Абактал 699
Спарфлоксацин 878
Спарфло 876
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849

Под термином "простатит" понимают воспалительный процесс в предстательной железе. В настоящее время более правильно простатит называть "синдром простатита". Это говорит о том, что в большинстве случаев этиология данного заболевания остается неясной, а диагностические критерии несовершенными.

Классификация

Различными авторами предпринимались многочисленные попытки классифицировать простатит по разным признакам, однако в большинстве случаев это оказалось безуспешным. В настоящее время является общепризнанной классификация, предложенная в 1995 году Национальным институтом по проблемам диабета, питания и болезней почек при Институте здоровья США:

I. **Острый бактериальный простатит**
II. **Хронический бактериальный простатит**
III. **Синдром хронической тазовой боли**
A. Воспалительный
B. Невоспалительный
IV. **Бессимптомный воспалительный простатит** (гистологический простатит).

Данная классификация одобрена Европейской международной согласительной комиссией по проблемам простатита.

По клиническому течению простатиты подразделяются на острые и хронические.

Заболеванию в основном подвержены мужчины трудоспособного и репродуктивного возраста от 20 до 50 лет. Течение хронического бактериального простатита обычно не угрожает жизни пациента, но существенно снижает ее качество, характеризуется длительностью и рецидивами, сопровождается нарушением половой функции.

Этиология

Для простатита характерна полиэтиологичность — наряду с традиционными типичными уропатогенами (Enterobacteriaceae, Enterococcus spp., P.aeruginosa) не исключена роль атипичных микробов (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы); обсуждается также значение гонококков, трихомонад, анаэробов в этиологии хронического воспаления предстательной железы (**табл. 53**). Причем у пациентов молодого возраста существенное значение в этиологии простатита имеют гонококки и хламидии, в то время как у пациентов старше 35 лет заболевание в основном вызывается типичными грамотрицательными бактериями.

Таблица 53. Микроорганизмы, имеющие значение в этиологии хронического бактериального простатита [по Nickel JC & Weidner W., 2000, в модификации]

Значение в этиологии	Микроорганизмы
Установленные возбудители	Грамотрицательные уропатогены: *Enterobacteriaceae* (*E.coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp.* и др.) *Pseudomonas spp.*
Вероятные возбудители	Enterococcus faecalis
Возможные возбудители	*C. trachomatis* *U. urealiticum* *S. aureus* *S. saprophyticus* *Trichomonas spp.* *Anaerobes* *Candida spp.*

Патогенез

Развитие воспалительного процесса в предстательной железе имеет некоторые особенности в зависимости от путей проникновения инфекции в орган. На первом месте по частоте стоит восходящий каналикулярный путь. Источником инфекции при этом оказывается задняя уретра, в которую патогенная флора попадает ретроградно из передней уретры (половой путь) или антеградно при заболевании почек, верхних мочевыводящих путей и мочевого пузыря. При заднем уретрите воспалительный процесс неминуемо переходит на семенной бугорок с устьями семявыбрасывающих протоков и на устья протоков простатических желез.

Патогенная флора может попасть в предстательную железу при ее непосредственном травматическом повреждении во время катетеризации, бужировании, инстилляции уретры и при других трансуретральных диагностических и лечебных манипуляциях.

Гематогенный путь попадания инфекции в предстательную железу встречается реже: для этого необходимы предрасполагающие факторы, приводящие к застойным явлениям в железе или к нарушению в ней микроциркуляции. Этому способствует венозный стаз, отчасти обусловленный типом строения венозной системы таза. Также нервную трофику предстательной железы в значительной степени определяет состояние пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Источником инфекции при гематогенном пути проникновения могут стать гнойные очаги в других органах, например при ангине, гриппе, скарлатине, пневмонии, фурункулах и карбункулах кожи. При гематогенном проникновении флоры она оседает чаще всего в интерстиции предстательной железы, создавая в ней очаги воспаления.

Еще реже встречается лимфогенный путь проникновения инфекции в предстательную железу. Он становится возможным в результате многочисленных лимфатических анастомозов между лимфатическими системами органов таза, когда нарушение микроциркуляции в органе сопровождается нарушением венозного и лимфатического дренирования.

Клинические признаки и симптомы

Характерными симптомами острого простатита являются повышение температуры тела (до 39°С и более), озноб, боль в области заднего прохода, промежности, крестце, половом члене, частая иррадиация болей в область мошонки и яичек, чувство давления в прямой кишке, затрудненное мочеиспускание: слабая струя и напор мочи, частые позывы к мочеиспусканию, боль при мочеиспускании либо боль, усиливающаяся при мочеиспускании, иногда слизисто-гнойные выделения из уретры, гематоспермия.

Хронический простатит может протекать со скудной клинической симптоматикой. Возможны дискомфорт в промежности, затруднение мочеиспускания, частые позывы к мочеиспусканию, снижение потенции, работоспособности, редко — выделения из уретры.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основным методом диагностики простатита является пальцевое ректальное ис-

следование предстательной железы, при котором оценивают величину, форму, состояние поверхности, консистенцию, границы, срединную бороздку, состояние семенных бугорков и окружающих тканей. При простатите предстательная железа при ректальном исследовании отечна и болезненна, размер железы может незначительно варьировать, увеличиваясь при активизации воспалительного процесса и уменьшаясь при его стихании и превалировании рубцово-склеротических процессов. Помимо изменения консистенции часто выявляются несимметричность предстательной железы, сглаженность срединной бороздки.

При остром простатите массаж предстательной железы абсолютно противопоказан.

В последние годы при обследовании больных простатитом возрастает роль ультразвуковых методов обследования с использованием ректальных датчиков. Это позволяет точно определить размеры и объем предстательной железы, ее консистенцию, обнаружить и измерить конкременты в железе, выявить размеры семенных пузырьков и степень их расширения, установить точное количество остаточной мочи в мочевом пузыре, провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями предстательной железы (доброкачественная гиперплазия, рак предстательной железы). Трансректальное ультразвуковое исследование обычно применяется для более точного определения размеров предстательной железы и показаний для пункционной биопсии простаты в случаях подозрения на рак.

Урофлоуметрия является простым и надежным способом определения состояния уродинамики, что позволяет рано обнаружить признаки инфравезикальной обструкции при простатитах, которая в ряде случаев требует оперативного вмешательства, поэтому данный метод также должен быть включен в алгоритм обследования больных с простатитами.

Определяющее значение в диагностике простатитов принадлежит лабораторным методам обследования.

Сложившаяся к настоящему времени практика показывает, что основным методом диагностики простатитов является трехстаканная проба мочи с секретом предстательной железы. Исследования проводят по следующей схеме: мочу берут в три стерильные пробирки по 10—12 мл: из первой порции при мочеиспускании (VI), из второй (средней) (V2). Далее выполняется массаж предстательной железы — в результате получается секрет предстательной железы, берут его каплю на предметное стекло для микробиологического исследования. Также берут анализ мочи из третьей порции после массажа предстательной железы (V3). Затем производят микроскопическое исследование осадка мочи из всех трех проб и посев мочи на бактериальную флору. Такое исследование мочи позволяет установить локализацию воспалительного процесса (уретра, мочевой пузырь, почки, предстательная железа).

Общепринятым критерием, указывающим на воспаление, считается наличие 10 и более лейкоцитов в поле зрения. Неоспоримым микробиологическим признаком простатита является микробное число (КОЕ), превышающее 10^3/мл. Однако следует помнить, что микробы, исчисляемые всего лишь десятками и сотнями (10—10^3/мл), также могут быть этиотропными факторами простатита, и пренебрегать такими результатами не следует, особенно если речь идет о полирезистентной флоре.

Большое значение в диагностике простатитов имеет исследование секрета предстательной железы. При простатите в секрете предстательной железы обнаруживается большое количество лейкоцитов и уменьшенное число лецитиновых зерен.

Сохраняет свою диагностическую ценность тест кристаллизации секрета простаты. У здоровых мужчин такая кристаллизация формирует характерный рисунок в виде листа папоротника. При нарушении агрегационных свойств секрета, что чаще всего наблюдается при изменении андрогенного гормонального фона у больных хроническим простатитом, этот рисунок нарушается.

Исследование секрета простаты не может заменить исследование эякулята, хотя достаточно сложно бывает дифференцировать лейкоциты от сперматоцитов в эякуляте. В остальном микробиологические критерии воспаления при простатите, определяемые в сперме, сходны с таковыми, определяемыми в секрете предстательной железы.

По принятому в настоящее время устойчивому мнению ряда специалистов (Naber K. G. et al, 1997), подавляющее количество возбудителей бактериальных простатитов относится к грамотрицательным микробам кишечной группы. Это справедливо для людей среднего и пожилого возраста, что обусловлено возрастными нарушениями оттока мочи из мочевого пузыря, связанными чаще всего с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

У тех же лиц определяется также грамотрицательная микрофлора при простатитах, возникших в стационаре как осложнение различных инвазивных манипуляций (бужирование уретры, катетеризация мочевого пузыря, цистоскопия) и операций (трансуретральная аденомэктомия, внутренняя уретротомия и т. д.). Большое значение при этом имеет рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, что также вызвано преимущественно грамотрицательными микроорганизмами.

Необходимо помнить, что микроорганизмы, обитающие на слизистых оболочках мочеполового тракта, поверхностях катетеров, инфицированных камнях, способны продуцировать гликокаликс, за счет которого формируется экстрацеллюлярная матрица. Окутанные такой структурой бактерии изолируются от воздействия антибиотиков и продолжают медленно развиваться. Формирующиеся внутри простатических ходов микроколонии порой могут быть обнаружены лишь в пункционном материале. Подобные факты лежат в основе случаев эффективного эмпирического антибактериального лечения при стерильных посевах секрета простаты.

Биопсия простаты с целью обнаружения внутриклеточных возбудителей используется в исключительных случаях или с исследовательской целью. Расширенное уродинамическое обследование с измерением давления закрытия уретры может быть применено у пациентов с синдромом хронической тазовой боли, у которых не выявлено возбудителя. Определение уровня цитокинов и биопленок представляет академический интерес. Повышение уровня простатоспецифического (антигена ПСА), как связанного так и свободного, может иметь место при простатите, протекающем с клиническими проявлениями и бессимптомно, однако данный параметр не имеет диагностического значения при простатите. Чаще всего уровень ПСА повышается при остром простатите и абсцессе предстательной железы, реже при хроническом простатите. После нескольких недель специфической терапии он возвращается к норме.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- пальцевое ректальное исследование;
- трансректальное УЗИ предстательной железы;
- общий анализ мочи;
- общий анализ крови;
- трехстаканная проба мочи с секретом предстательной железы;
- микроскопия секрета предстательной железы;
- микробиологическое исследование мочи и секрета;
- бактериоскопия мазков из уретры для обнаружения гонококков.

Дополнительные исследования

- серологические методы и ПЦР-диагностика для обнаружения хламидий и микоплазм;
- урофлоуметрия;
- биопсия предстательной железы.

Дифференциальный диагноз

Острый простатит следует дифференцировать в первую очередь от острого цистита, поскольку оба заболевания проявляются частым и болезненным мочеиспусканием. Однако острый простатит протекает с

затруднением мочеиспускания и с выраженными симптомами гнойной интоксикации, чего не бывает при остром цистите, а также с увеличением предстательной железы, пастозностью и резкой болезненностью ее при пальпации. При остром цистите лейкоцитурия отмечается во всех трех порциях мочи, тогда как при простатите она более выражена в третьей порции мочи и усиливается после пальпации предстательной железы.

Хронический простатит, в особенности сочетающийся с аденомой предстательной железы, нередко трудно бывает отдифференцировать по данным клинической картины и пальпации от туберкулеза и рака этого органа. В подобных случаях существенную помощь может оказать биопсия предстательной железы.

Кроме этого, многие другие заболевания могут проявляться симптомами простатита: стриктура уретры, опухоль мочевого пузыря, интерстициальный цистит, камни мочеточника, хронический эпидидимит, паховая грыжа. Во всех этих случаях необходимо тщательное обследование пациента.

Клинические рекомендации

Лечение любых форм бактериальных простатитов должно быть комплексным и включать следующие компоненты:

- Антибактериальная терапия (ведущий метод терапии).
- Обеспечение оттока гнойно-воспалительного отделяемого из выводных протоков ацинусов предстательной железы (массаж предстательной железы в различных модификациях при хроническом простатите).
- Физические методы воздействия с целью улучшения кровообращения в предстательной железе (лазеротерапия, различные модификации физиотерапии, теплые микроклизмы с фитопрепаратами: ромашкой, шалфеем и т. д.).
- Седативная терапия.
- Диета — исключение алкоголя, острой пищи.

В целом следует избегать применения оперативного лечения у больных с синдромом простатита, однако при остром бактериальном простатите, в случае необходимости дренирования мочевого пузыря, показано выполнение эпицистостомии (либо пункционной цистостомии). При обнаружении абсцесса предстательной железы необходимо оперативное вмешательство: вскрытие его и дренирование.

При выборе режима антибактериальной терапии необходимо учитывать два основных аспекта:

- Полиэтиологичность заболевания — см. **табл. 53**.
- Проникновение антибиотиков в ткань предстательной железы.

Не все антибактериальные препараты хорошо проникают в ткань и секрет предстательной железы, что является необходимым условием для эрадикации возбудителей и соответственно клинического выздоровления. В частности, концентрации большинства бета-лактамных антибиотиков и аминогликозидов в тканях предстательной железы составляют менее 10% от их концентраций в крови, что ниже значений МПК большинства возбудителей. Поэтому эти препараты не могут использоваться для лечения бактериальных простатитов. Макролидные антибиотики, хорошо проникая в ткань железы, в то же время не активны против грамотрицательных бактерий — основных этиологических агентов при простатите, поэтому их применение при простатите (широко практикуемое в нашей стране) вряд ли можно признать адекватным. Из современных антибактериальных средств наиболее хорошим проникновением в ткань и секрет предстательной железы обладают фторхинолоны, несколько меньшим — ко-тримоксазол и доксициклин. Препаратами выбора для лечения хронического бактериального простатита в настоящее время следует признать фторхинолоны. Условием успешной антибактериальной терапии является достаточная длительность применения антибиотиков — в течение как минимум четырех недель с последующим бактериологическим контролем. При сохранении в анализе мочи пиурии или бактериурии > 10^3 КОЕ/мл в третьей порции

мочи и секрете простаты при пробе по методу Meares & Stamey необходим повторный курс антибактериальной терапии в течение 2—4 недель. При применении ко-тримоксазола длительность терапии обычно дольше — 2—3 месяца.

РФТ острого бактериального простатита

При данной форме заболевания необходима госпитализация.

Тяжелая, генерализованная форма

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 3—4 нед:
Левофлоксацин по 500 мг 1—2 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Ципрофлоксацин по 400 мг 2 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 3—4 нед:
Цефотаксим 2 г 3 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Ко-тримоксазол 480 мг 2 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут.

По достижении клинического эффекта возможна ступенчатая терапия.

Менее тяжелая форма

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 2—3 нед:
Левофлоксацин 0,5 г 1 р/сут;
Ломефлоксацин по 0,4 г 2 р/сут;
Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сут;
Офлоксацин по 0,4 г 2 р/сут;
Пефлоксацин по 0,4 г 2 р/сут;
Спарфлоксацин 0,4 г 1 р/сут;
Ципрофлоксацин по 500 мг 2 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 3—4 нед:
Ко-тримоксазол по 960 мг 2 р/сут;
Доксициклин по 100 мг 2 р/сут.

РФТ хронического бактериального простатита

Лечение данной формы обычно проводится в амбулаторных условиях.
ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 3—4 нед:
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Ломефлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут;
Спарфлоксацин 400 мг 1 р/сут;
Ципрофлоксацин по 500 мг 2 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ко-тримоксазол по 960 мг 2 р/сут внутрь 1,5—2 мес.

РФТ антибактериальной терапии синдрома инфицированной хронической тазовой боли

В большинстве наблюдений этиология данной формы является неясной, поэтому проводится эмпирическая терапия. В целом она сходна с терапией предыдущей формы, т. е. хронического бактериального простатита. Так как при уродинамическом исследовании при данной форме простатита определяется повышенное давление закрытия (сопротивления) уретры, целесообразно применение комбинации антибактериальных препаратов с селективными альфа-блокаторами (альфузозин, теразозин и др.). Комбинация этих двух групп препаратов в лечении синдрома хронической тазовой боли с воспалением оказалась более эффективной, чем монотерапия антибиотиками, что подтверждается многими авторами.

Литература

1. *Руководство по урологии в трех томах под редакцией Н.А. Лопаткина. — М., 1998.*
2. *Деревянко И.И., Нефедова Л.А. Этиологическая структура и принципы антибактериального лечения простатитов. Курск, 2000, с. 39—49.*
3. *Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (1): 69—76.*

4. *Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пиелонефрита. Consilium medicum. 2000; 2 (4): 156—9.*
5. *Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей. Consilium medicum. 2001; 3 (7): 300—6.*
6. *Яковлев С.В., Деревянко И.И. Инфекция мочевыводящих путей. Учебно-методическое пособие для врачей. — М.: Медиа Медика, 2001. — 8 с.*
7. *Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. — М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2002. — 127 с.*
8. *Naber KG, Morrissey I, Ambler JE. Urinary tract infections and fluoroquinolones. Science Press, London, 2000.*
9. *Norrby SR. Urinary tract infections. In: Antibiotic and chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. 7th edition. Ed. by F.O'Grady, H.P.Lambert, R.G.Finch, D.Greenwood. Churchill Livingstone, New York, 1997: 792—9.*
10. *Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Principles and practice on infectious diseases. 5th edition. Ed. by G.L.Mandell, J.E.Bennett, R.Dolin. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000. — Vol.1: 773—805.*

Глава 12. Инфекции в акушерстве и гинекологии

Инфекционные заболевания наружных половых органов и влагалища (вульвовагинальная инфекция) 299

Воспалительные заболевания органов малого таза 304

Инфекционные осложнения абортов 307

Послеродовый эндометрит 309

Генитальная инфекция, безусловно, является наиболее частой причиной обращения женщин к акушерам-гинекологам и, к сожалению, одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной смертности.

Генитальная инфекция представляет собой типичный пример восходящей инфекции, источником которой, в подавляющем большинстве случаев, является влагалище. Дальнейший путь инфицирования — матка, придатки, тазовая брюшина. Для воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии характерна полимикробная этиология с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища. Однако это могут быть и патогены, передаваемые половым путем. Обнаружение в половых путях женщин значительного количества микробов-ассоциантов (большинство из которых обнаруживается и в норме) подчас представляет значительную трудность с точки зрения диагностики и рациональной зтиотропной терапии, т.к. наличие того или иного микроорганизма в большинстве случаев не может являться единственным диагностическим критерием заболевания, так же как, впрочем, и тестом на излеченность.

Именно поэтому в акушерстве и гинекологии так часто используются эмпирические схемы лечения, обеспечивающие элиминацию очень широкого спектра возможных возбудителей. При этом необходимо помнить о том, что антимикробная химиотерапия не должна противопоставляться другим методам лечения и, прежде всего, своевременному оперативному вмешательству.

Инфекционные заболевания наружных половых органов и влагалища (вульвовагинальная инфекция)

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин *771*
Кетоконазол 778
Клотримазол 793
Миконазол 821
Флуконазол 906
Дифлюкан *753*
Медофлюкон *813*
Микомакс *820*
Флукозан *905*
Эконазол 960

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Орнидазол
Тинидазол

Полиены
Нистатин 834

Вульвовагиниты — воспаление вульвы и/или влагалища, характеризующееся патологическими выделениями

Практически каждая женщина в течение своей жизни отмечает хотя бы один эпизод вульвовагинальной инфекции. Это, безусловно, наиболее частая причина обращения пациенток к акушерам-гинекологам. Однако вульвовагиниты могут носить и неинфекционный характер.

Классификация

В структуре клинических форм наибольшее распространение (~90%) имеют бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз. Остальные инфекционные и неинфекционные вульвовагиниты встречаются гораздо реже.

Часто встречающиеся формы:
- бактериальный вагиноз (до 50%);
- кандидозный вульвовагинит (20—25%);
- трихомонадный вагинит (15—20%).

Редкие формы:
- аллергический/гиперчувствительный вульвовагинит;
- вульварные симптомы генитального герпеса;
- атрофический вагинит;
- цитолитический вагиноз;
- вагинит, связанный с инфекционным цервицитом (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*);
- идиопатический вульвовагинит (ВИЧ-ассоциированный).

Очень редкие формы:
- десквамирующий воспалительный вагинит;
- бактериальные вагиниты, вызванные *Streptococcus. gr.* A, *S. aureus* (симптом токсического шока), а также вагинальный лактобациллез и др.;
- вульварные симптомы пузырчатки;
- синдром Бехчета;
- вульварные симптомы плоского лишая;
- дистрофии вульвы и др.

Этиология

Бактериальный вагиноз (БВ) — инфекционный невоспалительный синдром, обусловленный замещением H_2O_2-продуцирующих лактобацилл большим количеством в основном анаэробных бактерий: *Peptostreptococcus spp.*,

Prevotella spp., Bacteroides spp., Mobiluncus spp., Fusobacterium spp. и микроаэрофильной *G. vaginalis.* Достаточно часто обнаруживается и *M. hominis* (60—75%), однако генитальные микоплазмы являются БВ-ассоциированной микрофлорой и собственного патогенетического значения, очевидно, не имеют. Следует подчеркнуть, что все возбудители БВ могут обнаруживаться и у абсолютно здоровых женщин. Таким образом, заболевание не относится к ИППП.

По сути, бактериальный вагиноз является проявлением дисбактериоза влагалищного биотопа.

Кандидозный вульвовагинит (КВ) — в большинстве случаев заболевание вызывается *C. albicans*:

- *C. albicans* (85—90%);
- *C. glabrata* (7—10%);
- *C. tropicalis* и *C. parapsilosis* (1—5%).

Прочие виды возбудителей крайне редки.

Candida spp. в небольшом количестве ($\leq 10^3$ КОЕ/мл) могут присутствовать и во влагалище здоровых женщин (10—20%). Поэтому их обнаружение нельзя рассматривать как единственное подтверждение диагноза. Заболевание не относится к ИППП.

Трихомонадный вагинит (ТВ) — вызывается простейшим *T. vaginalis* (абсолютный патоген, передаваемый половым путем).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз вульвовагинита ставится на основании клинической симптоматики (воспалительная реакция, характер выделений, дизурия, диспареуния) и лабораторных методов исследования (микроскопия нативного мазка и мазка, окрашенного по Граму, определение pH вагинального отделяемого, аминный тест с 10% КОН) (**табл. 54**).

БВ: диагностические критерии определяются наличием по крайней мере трех из возможных симптомов или признаков:

- гомогенные, белые, часто пенистые выделения из влагалища при отсутствии признаков воспаления;
- наличие "ключевых клеток" при микроскопическом исследовании;
- pH влагалищного содержимого > 4,5;
- неприятный "рыбный" запах влагалищных выделений до и/или после добавления 10% р-ра КОН (аминный тест).

Микроскопия мазка, окрашенного по Граму, с определением относительной концентрации морфотипов бактерий служит достоверным методом диагностики, но, к сожалению, проводится редко. Культуральное (или какое-либо другое исследование) на *G. vaginalis* для диагностики БВ не рекомендуется, т.к. не является специфичным (*G.vaginalis*, как и другие возбудители БВ, могут присутствовать во влагалище абсолютно здоровых женщин). Очень часто (до 50%) БВ протекает бессимптомно. Характерно и отсутствие признаков воспаления.

КВ: диагноз можно поставить на основании клинических признаков (зуд, эритема, отек вульвы и влагалища, выделения белого цвета) и лабораторных данных (обнаружение во влагалищном мазке дрожжеподобных грибов). Возможно присоединение не резко выраженных дизурии и диспареунии. Не исключается отсутствие "творожистых" выделений. Характерны пред-

Таблица 54. Диагностические критерии вульвовагинитов

Заболевание	Характер выделений	Воспалительная реакция	pH	Аминный тест 10% КОН	Микроскопическое исследование
Бактериальный вагиноз	Умеренные, гомогенные, белые/серые, пенистые, с запахом	_	> 4,5	+	Смешанная микрофлора, отсутствие лейкоцитов, наличие "ключевых клеток"
Кандидозный вульвовагинит	Умеренные, вязкие, негомогенные, творожистые включения +/–	+ дизурия, диспареуния	≤ 4,5	_	Нормальная микрофлора, наличие бластоспор и нитей мицелия, отсутствие "ключевых клеток"
Трихомонадный вагинит	Обильные, желтые, гомогенные, пенистые, с запахом	++ диспареуния	> 5,0	+/ -	Множество лейкоцитов, подвижные трихомонады (70%), отсутствие "ключевых клеток"

менструальное усиление симптомов и указание на недавнее применение антибиотиков. Возможно наличие посткоитальной эритемы, зуда у полового партнера. Идентификация *Candida spp.* при отсутствии симптоматики не является критерием диагностики заболевания и/или показанием для лечения, поскольку у 10—20% женщин они входят в состав нормальной микрофлоры влагалища.

Трихомонадный вагинит (ТВ) — характерны обильные пенистые выделения из влагалища, желто-зеленого цвета, с неприятным запахом. Выраженные воспалительные изменения вульвы и влагалища. Однако примерно у 25% пациенток может отмечаться бессимптомное течение заболевания. Эффективность стандартных лабораторных методов диагностики (определение трихомонад и повышенного количества лейкоцитов в мазке, pH влагалищного содержимого >5,0), к сожалению, не очень высока — 60—70%. Поэтому во всех случаях гнойного вагинита неясной этиологии показано дополнительное культуральное исследование.

Таким образом, инфекционные заболевания наружных половых органов и влагалища диагностируют на основании:
- клинической картины;
- результатов лабораторных методов исследования:
  - — микроскопия нативного мазка;
  - — микроскопия мазка, окрашенного по Граму;
  - — определение pH выделений из влагалища;
  - — тест с применением 10% раствора едкого кали.

Предостережения в диагностике вульвовагинитов

Все формы вагинита могут быть бессимптомными.

Клинические проявления не достаточно достоверны в диагностике, т.к. не существует ни одного патогномоничного признака.

Оценка симптомов и данных визуального осмотра может вводить в заблуждение.

Слизистые вагинальные выделения являются нормальным физиологическим проявлением.

Необходимо исключить физиологическую лейкоррею.

Следует всегда проводить обследование шейки матки.

Дифференциальный диагноз

Необходимо исключить:
- цервицит;
- поражение верхних половых путей;
- ИППП (включая сифилис, ВИЧ-инфекцию, вирусный гепатит В и т. д.).

В сложных случаях и при неэффективности проводимой терапии показано выполнение культурального исследования.

РФТ бактериального вагиноза

ЛС выбора (схемы лечения):

Метронидазол внутрь по 0,5 г 2 р/сут 7 дней.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Клиндамицин 2% вагинальный крем 5 г 1 р/сут 7 дней;

Метронидазол 0,75% вагинальный гель по 5 г 2 р/сут 5 дней.

Внутрь однократно:

Метронидазол 2 г.

Внутрь 7 дней:

Клиндамицин по 0,3 г 2 р/сут 7 дней.

Пациенток необходимо предупреждать о том, что они должны избегать употребления спиртных напитков во время лечения метронидазолом. Клиндамицин-крем изготовлен на масляной основе и может повредить структуру латексных презервативов и диафрагм.

При отсутствии клинической симптоматики **лечение БВ необязательно**, исключение составляют беременность, патология шейки матки и предстоящие гинекологические операции. В перечисленных случаях БВ даже при бессимптомном характере течения существенно увеличивает риск преждевременных родов, цервикальных дисплазий и воспалительных заболеваний органов малого таза.

Лечение **беременных** проводят по обычным схемам.

Рецидивы БВ встречаются довольно часто — 10—15%, т.к. проводимая терапия

не устраняет непосредственную причину заболевания — дисбактериоз. При сочетании БВ и КВ необходимо дополнительное назначение антимикотиков.

Рутинное лечение половых партнеров не рекомендуется, поскольку не влияет ни на успех проводимой у женщины терапии, ни на частоту рецидивов.

РФТ кандидозного вульвовагинита

Местная терапия

Однократно:

Клотримазол 500 мг (вагинальные таблетки);

Миконазол 1,2 г (вагинальные свечи).

3 дня:

Клотримазол 200 мг (вагинальные свечи);

Миконазол 200 мг (вагинальные свечи);

Эконазол 150 мг (вагинальные свечи).

7 дней:

Клотримазол 100 мг (вагинальные свечи), 1% крем, 5 г;

Миконазол 100 мг (вагинальные свечи), 2% крем, 5 г.

14 дней:

Нистатин 100 тыс. ЕД (вагинальные свечи).

Пероральная терапия

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол 150 мг однократно.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Итраконазол по 200 мг 2 р/сут 1 день
или
по 200 мг 1 р/сут 3 дня;

Кетоконазол по 200 мг 1 р/сут 3 дня
или
по 200 мг 2 р/сут 3—5 дней.

При наличии **осложненного КВ** лительность местной терапии должна составлять 7—14 дней.

Клинические признаки осложненного КВ:

- *he albicans Candida spp.*;
- устойчивость к *Candida albicans* (редко);
- рецидивирующий КВ в анамнезе;
- тяжелое течение КВ;
- беременность и/или сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет).

При выделении *he albicans Candida spp.* возможно сочетание антифунгальной терапии с интравагинальным введением борной кислоты по 600 мг/сут в течение 14 дней.

Рецидивирующий КВ (≥ 4 эпизодов симптоматического вульвовагинального кандидоза в год). Патогенез этой формы заболевания изучен плохо. К факторам риска относят: диабет, иммуносупрессию, массивную антимикробную терапию. Однако у большинства пациенток связь с этими факторами не очевидна. Оптимальная схема лечения не установлена. Обычно рекомендуется интенсивная первоначальная схема в течение 10—14 дней с последующим переходом на поддерживающую терапию.

ЛС выбора (схемы лечения):

Клотримазол интравагинально по 500 мг 1р/нед;

Флуконазол внутрь по 100 мг 1 р/нед.

Длительность терапии составляет до 6 месяцев. КВ не передается половым путем: рутинное лечение половых партнеров не требуется. Некоторые специалисты, однако, предлагают проведение такой терапии при рецидивирующем КВ. Необходимость лечения полового партнера не вызывает сомнений при выявлении у него симптомов баланита. В этой ситуации назначают:

Клотримазол или миконазол в виде крема 2 р сут 7 дней.

Во время беременности применяют местную терапию азоловыми препаратами (клотримазол, миконазол) не менее семи дней.

РФТ трихомонадного вульвовагинита

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь:

Метронидазол по 0,5 г 2 р/сут 7 дней
или
Метронидазол 2 г однократно.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь:

Орнидазол 2 г однократно или по 0,25 г 2 р/сут 5 дней;

Тинидазол 2 г однократно.

При неэффективности терапии целесообразно определение чувствительности *T. vaginalis* к метронидазолу и увеличение дозы препаратов.

Внутрь:

Метронидазол по 2—4 г/сут 10—14 дней;

Тинидазол по 4 г 1 р/сут 3 дня.

Лечение половых партнеров обязательно. Пациентов следует предупреждать о необходимости избегать половых контактов до излечения из-за риска реинфицирования.

Беременным назначают метронидазол в дозе 2 г внутрь однократно. Терапия ударными дозами менее эффективна, чем семидневный курс, и чаще дает рецидивы, однако в этом случае меньше риск отрицательного влияния на организм плода.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Хлоргексидин
Гексикон 742

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин/сульбактам 721

Тетрациклины
Доксициклин

Хинолоны и фторхинолоны
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849

Под термином "воспалительные заболевания органов малого таза" (ВЗОМТ) объединяется весь спектр воспалительных процессов в области верхних отделов репродуктивного тракта у женщин. К ним относятся: эндометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс и пельвиоперитонит — как отдельные нозологические формы, так и в любой возможной комбинации.

Этиология и патогенез

Характерна полимикробная этиология воспалительных заболеваний органов малого таза с преобладанием возбудителей, передаваемых половым путем, однако это могут быть и микроорганизмы нормальной влагалищной микрофлоры:

- *N. gonorrhoeae* (25—50%);
- *C. trachomatis* (25—30%);
- аэробно/анаэробные ассоциации микроорганизмов, являющихся частью влагалищной микрофлоры (25—60%), — *G. vaginalis, Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Mobiluncus spp., Streptococcus spp., Enterobacteriaceae* и т. д.

Некоторые специалисты считают, что возбудителями ВЗОМТ могут быть *M. hominis* и *U. urealyticum*. Однако в рассматриваемой ситуации эти микроорганизмы скорее комменсалы, чем патогены, и если и играют какую-то роль в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза, то в очень небольшом проценте случаев.

Инфицирование происходит восходящим путем. Источником являются влагалище и шейка матки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В связи с очень широким диапазоном симптомов и признаков диагностика ВЗОМТ у женщин представляет значительные трудности. До 11% женщин репродуктивного возраста лечатся от ВЗОМТ, но истинная распространенность заболевания остается неизвестной, так как подавляющее большинство диагнозов ставится на основании клинических критериев, обладающих низкой достоверностью и специфичностью. Лабораторные и инструментальные методы диагностики носят определяющий характер, но часто по тем или иным причинам недоступны.

Минимальные диагностические критерии:
- болезненность при пальпации в нижних отделах живота;
- болезненность в области придатков;
- болезненные тракции шейки матки.

При наличии указанных признаков и отсутствии какой-либо другой причины заболевания эмпирическое лечение ВЗОМТ должно проводиться у всех сексуально активных женщин репродуктивного возраста. Завышенная диагностическая оценка часто оправдана, поскольку неправильно поставленный диагноз и недостаточная терапия могут привести к серьезным последствиям.

Для повышения специфичности диагностики могут использоваться **дополнительные диагностические критерии:**
- температура ≥ 38°С;
- лейкоцитоз > 10 000 в мм^3; повышение СОЭ и С-реактивного белка;
- патологические выделения из шейки матки или влагалища;
- лабораторное подтверждение цервикальной инфекции (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*).

Определяющие диагностические критерии:
- гистологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;
- сонографическое и бимануальное подтверждение воспалительных тубоовариальных образований;
- лапароскопическая картина ВЗОМТ.

Именно эти факторы доказывают наличие ВЗОМТ.

Общие принципы фармакотерапии

Эмпирические схемы терапии ВЗОМТ должны обеспечивать эрадикацию широкого спектра возможных возбудителей, включая *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, энтеробактерии, грамположительные кокки, неспорообразующие облигатные анаэробы и т. д. В стационарных условиях антибактериальные препараты применяют парентерально, в амбулаторных — перорально. Госпитализация показана при следующих ситуациях:
- тяжелое состояние, тошнота, рвота, Т ≥ 38°С;
- тубоовариальный абсцесс;
- неэффективность или невозможность амбулаторного лечения;
- беременность;
- иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия и т. д.);
- невозможность исключения острой хирургической патологии (внематочная беременность, аппендицит и т. д.).

РФТ в стационаре

ЛС выбора (схемы лечения):

Схема 1

Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут

или

Ампициллин/сульбактам по 3,0 г 4 р/сут +

Доксициклин по 100 мг 2 р/сут в/в или перорально.

Схема 2

Клиндамицин по 900 мг 3 р/сут +

Гентамицин 5—6 мг/кг 1 р/сут в/в или в/м.

Парентеральное лечение может быть прекращено через 24—48 часов после клинического улучшения (Т<37,5°С, лейкоциты <10х10^9/л), но пероральная терапия доксициклином, клиндамицином или защищенными пенициллинами должна быть продолжена до 14 дней. При наличии тубоовариального абсцесса предпочтение отдается защищенным пенициллинам или линкозамидам, т.к. они обладают активностью против анаэробных микроорганизмов.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Схема 1

В/в:

Метронидазол по 500 мг 3 р/сут +

Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут.

В случае замены офлоксацина на ципрофлоксацин к проводимой терапии необходимо добавить доксициклин, т.к. ципрофлоксацин слабо активен в отношении *C. trachomatis*.

Схема 2

В/в:

Доксициклин в/в или внутрь по 100 мг 2 р/сут +

Метронидазол по 500 мг 3 р/сут +

Цефтриаксон по 2,0 г 1 р/сут или

Цефотаксим по 2,0 г 3 р/сут.

Какой из препаратов цефалоспоринового ряда предпочтительнее использовать в данном случае, не установлено. За рубежом широкое распространение получили цефалоспорины II поколения, обладающие повышенной активностью в отношении анаэробной микрофлоры, — цефотетан и цефокситин. Однако в России эти препараты не применяются, поскольку менее эффективны против анаэробных бактерий, чем пенициллины в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз и нитроимидазолы. Таким образом, в России для лечения ВЗОМТ рекомендовано назначать цефалоспорины III поколения.

РФТ в амбулаторных условиях

ЛС выбора (схемы лечения):
Схема 1
Внутрь 2 р/сут:
Офлоксацин по 400 мг +
Метронидазол по 500 мг.
Схема 2
Цефтриаксон в/м 250 мг однократно или
Цефотаксим в/м 500 мг однократно +
Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 14 дней:
Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут +
Доксициклин по 100 мг 2 р/сут.

Как правило, длительность терапии пероральными препаратами составляет 14 дней.

В отсутствие признаков клинического улучшения в течение 72 часов от начала лечения показано проведение дополнительных исследований, направленных на уточнение диагноза, и парентеральное введение антибактериальных препаратов.

Половые партнеры больных с ВЗОМТ (имевшие с ними половые контакты в течение 60 дней, предшествующих развитию клинической картины заболевания) нуждаются в соответствующем обследовании и лечении, т.к. риск выявления у них гонококкового или хламидийного уретрита достаточно высок.

В клиническом исследовании показана эффективность и безопасность применения вагинальных суппозиториев хлоргексидина биглюконата для лечения инфекций нижних отделов урогенитального тракта у беременных женщин.

Инфекционные осложнения абортов

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин/сульбактам 721
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901

Тетрациклины
Доксициклин

Хинолоны и фторхинолоны
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Инфекционные заболевания генитального тракта могут осложнять как самопроизвольные, так и искусственные аборты на сроках беременности <22 недель.

Различают инфицированный и септический аборты. При **инфицированном аборте** воспалительный процесс ограничен верхними отделами генитального тракта женщины (амнионит, эндометрит, эндомиометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс). **Септический аборт** характеризуется генерализацией инфекции.

Этиология

Этиологический спектр возбудителей инфекционных осложнений абортов практически схож с таковым при воспалительных заболеваниях малого таза. Характерна полимикробная этиология с преобладанием аэробно/анаэробных ассоциаций микроорганизмов, являющихся частью влагалищной микрофлоры.

Основные возбудители: энтеробактерии (чаще *E. coli*), грамположительные кокки (стрептококки группы B, *Enterococcus spp., S. aureus* и др.) и неспорообразующие анаэробы (*BacteroIdes spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*). В отдельных случаях, особенно при криминальных абортах, возбудителем может быть *C. perfringens*.

При назначении эмпирической терапии необходимо также учитывать возможную роль *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*.

Патогенез

Инфицирование чаще всего происходит восходящим путем в процессе выполнения аборта или в послеоперационном периоде. **Факторами риска** при этом служат неполное удаление плодного яйца и/или операционная травма (перфорация матки). Гораздо реже наблюдается первичное инфицирование плодных оболочек (амнионит, хорионит) с последующим самопроизвольным прерыванием беременности.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика основывается на оценке клинической симптоматики и лабораторных методах (клинический анализ крови, мочи, бактериологическое исследование крови и метроаспирата, УЗ-исследование органов малого таза).

Критерии диагноза:
- болезненность при пальпации в нижних отделах живота (матка, параметрий, придатки);
- температура ≥ 38°С, озноб;
- лейкоцитоз > $10x10^9$/л;
- гноевидные выделения из матки;
- сонографическое и бимануальное подтверждение воспалительных образований в области придатков и параметрия.

Симптоматика чаще всего проявляется в течение первых 4 суток после аборта. При **септическом аборте**, вызванном *C. perfringens*, отмечается массивный внутрисосудистый гемолиз, сопровождающийся развитием желтухи, макрогематурии, тяжелой анемии и почечно-печеночной недостаточности. Бактериемия может носить перемежающийся характер и не относится к постоянным признакам.

РФТ инфицированного аборта

ЛС выбора (схемы лечения):
Схема 1
Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3—4 р/сут
или
Ампициллин/сульбактам по 3,0 г 4 р/сут +
Доксициклин в/в или внутрь по 100 мг 2 р/сут.
Схема 2
Пиперациллин/тазобактам по 3,375 г 4 р/сут (или 4,5 г 3 р/сут) +
Доксициклин в/в или внутрь по 100 мг 2 р/сут
или
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3—4 р/сут.
Схема 3
Имипенем по 0,5 г 3—4 р/сут
или
Меропенем по 0,5 г 3—4 р/сут +
Доксициклин в/в или внутрь по 100 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Схема 1
Цефалоспорины II—III поколения (Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут или Цефтриаксон по 2,0 г 1 р/сут или Цефотаксим по 2,0 г 3 р/сут) +
Доксициклин в/в или внутрь по 100 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.
Схема 2
Гентамицин в/в или в/м 5—6 мг/кг 1 р/сут +
Клиндамицин в/в по 900 мг 3 р/сут.
Схема 3
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут +
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут.

Через 24—48 часов после клинического улучшения возможен переход на пероральный прием препаратов. Длительность антибактериальной терапии составляет не менее 7 суток; при тяжелых формах — до 14 суток. Помимо проводимой антибактериальной терапии во всех случаях показан кюретаж матки с целью удаления остатков плодного яйца.

При выявлении *C. perfringens* назначается бензилпенициллин в больших дозах — 18—24 млн ЕД в сутки (6 введений). Гистерэктомиия показана при:
- неэффективности проводимой терапии;
- перфорации матки;
- наличии абсцессов в малом тазу;
- некротическом миометрите (обусловленном *Clostridium perfringens*).

Послеродовый эндометрит

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин/сульбактам 721

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Послеродовый эндометрит (эндомиометрит) — воспаление эндометрия и/или стенок матки — наиболее распространенная форма послеродовой инфекции, частота которой после влагалищных родов составляет 2—5%, а после кесарева сечения — 10—15%.

Этиология

Полимикробное заболевание, в большинстве случаев (80—90%) обусловленное ассоциацией аэробных и анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, входящих в нормальную микрофлору половых путей у женщин. Чаще всего возбудителями послеродового эндометрита (ПЭ) являются энтеробактерии и энтерококки, а из облигатных анаэробов — бактероиды.

Из семейства *Enterobacteriaceae* в 17—37% случаев выявляется *E. coli*, реже обнаруживаются бактерии рода *Proteus, Klebsiella* и *Enterobacter*. Энтерококковая инфекция у 37—52% больных обусловлена *E. faecalis*. Облигатные анаэробные возбудители представлены *B. fragilis* (40—96%), *Fusobacterium spp., Peptococcus spp.* и *Peptosreptococcus spp.* Несколько реже обнаруживаются стрептококки группы B и *S. aureus* (3—7%). У 2—3% больных выделяется *C. trachomatis*, однако этот вид вызывает только поздние формы заболевания, развивающиеся через 4—6 недель после родов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ПЭ ставится на основании клинической симптоматики и лабораторных методов (клинический анализ крови, бактериологическое исследование метроаспирата), исходя из следующих показателей:

I. Клинические критерии (п. 1—3 — со 2-х суток после родов)

- Неоднократный подъем температуры тела ≥ 38°C.
- Лейкоцитоз ≥ 12 000 в 1 мл^3.
- Палочкоядерные нейтрофилы ≥ 10%.
- Болезненность и пастозность матки.
- Гноевидные лохи.

II. Бактериологические критерии

- Выделение этиологически значимой микрофлоры в количестве ≥ 10^4 КОЕ/мл.

Ультразвуковое исследование матки, не обладающее достаточно высокой чувствительностью, не должно применяться для диагностики ПЭ. Однако сонография может быть полезна для выявления остатков

плацентарной ткани, гематометр и т. п., которые являются факторами риска развития ПЭ.

Симптоматика чаще всего проявляется в течение первых 4 суток после родов.

Общие принципы фармакотерапии

Если принимать во внимание полимикробную этиологию ПЭ, то эмпирическая антибактериальная терапия должна перекрывать весь спектр возможных аэробных и анаэробных возбудителей.

Схема 1

Цефалоспорины II—III поколения В/в:

Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут или

Цефтриаксон 2,0 г 1 р/сут или

Цефотаксим по 2,0 г 3 р/сут) +

Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

Схема 2

Гентамицин в/в или в/м 5—6 мг/кг 1 р/сут +

Клиндамицин в/в по 900 мг 3 р/сут.

Схема 3

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3—4 р/сут

или

Ампициллин/сульбактам по 1,5—3,0 г 4 р/сут.

Если учесть значительную роль энтерококковой инфекции в этиологической структуре ПЭ, то последняя схема в настоящее время выглядит предпочтительнее. Кроме того, применение защищенных пенициллинов, активных в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов, позволяет избежать комбинированной терапии.

Оценка эффективности лечения

Антимикробная терапия считается эффективной, если основные симптомы заболевания исчезают в течение 2—3 суток. Через 24—48 часов после наступления клинического улучшения парентеральную терапию можно прекратить и перейти на пероральное применение антимикробных препаратов, которое следует продолжать 7—10 дней. При выявлении остатков плацентарной ткани показан кюретаж матки.

Профилактика

Основным фактором риска ПЭ является оперативное родоразрешение. Поэтому при выполнении кесарева сечения необходимо однократное интраоперационное (после пережатия пуповины) введение одной терапевтической дозы антибиотика широкого спектра — цефалоспорина I или II поколения (цефазолин, цефуроксим) или защищенного аминопенициллина (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам). Адекватная антимикробная терапия снижает риск послеродовых инфекционных осложнений на 60—70%.

Новые подходы к лечению инфекционных заболеваний половых органов у беременных

Инфекционные заболевания женских половых органов представляют серьезную медико-социальную проблему и занимают одно из первых мест в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости и смертности. Своевременная, адекватная терапия урогенитальных инфекций предупреждает инфицирование плода и развитие тяжелых осложнений у матери и новорожденного.

К "идеальному" препарату для лечения инфекций нижних отделов урогенитального тракта предъявляется ряд требований. Он должен обладать широким спектром антибактериального действия; не влиять на функциональную активность лактобацилл и не подавлять их биологический цикл, хорошо переноситься пациентами, быть безопасным для матери и плода во всех триместрах беременности.

К таким ЛС, отвечающим всем вышеуказанным требованиям, относится **гексикон** (НИЖФАРМ). Препарат выпускается в

форме вагинальных суппозиторий, действующим веществом которых является хлоргексидина биглюконат. Хлоргексидина биглюконат — одно из наиболее активных местных антисептических средств с широким спектром действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии. Он активен в отношении основных возбудителей заболеваний, передающихся половым путем: *Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia spp., Ureaplasma spp.* и *Treponema pallidum.*

Эффективность и безопасность препарата подтверждена в сравнительном клиническом исследовании, проведенном у 104 беременных женщин с урогенитальными инфекциями.

В результате сочетанного применения гексикона (по 1 суппозитории 2 р/сут в течение 5 дней) с эубиотиком (Lactobacillus acidophilus ВКМ В-2020Д на стерильном обрате по 5 мл 2 р/сут) существенно менялся микробный пейзаж влагалища и цервикального канала: снижалась концентрация условно-патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибковой флоры, повышался уровень лактобактерий. Оптимизация pH влагалищной среды сопровождалась исчезновением субъективной клинической симптоматики.

Комплексная медикаментозная коррекция приводила к существенному снижению частоты тяжелых форм гестоза, нормализовала течение гестационных процессов и внутриутробное развитие плода. Достоверно реже развивался поздний гестоз и его осложнения (несвоевременное излитие околоплодных вод, хроническая фетоплацентарная недостаточность, преждевременное старение плаценты, послеродовые воспалительные заболевания у матери и новорожденного).

Частота рождения недоношенных детей в группе, получавшей гексикон, составила 3,1%, в то время как в контрольной группе — 40%. Клинические проявления внутриутробной инфекции (коньюнктивит, ринит, омфалит, ранняя желтуха и патологический стул) выявлены у 60% новорожденных нелеченных матерей и только 12,5% новорожденных, матери которых принимали во время беременности "Гексикон".

Инфекционно-воспалительные осложнения в раннем послеродовом периоде наблюдались в 9,3% случаев при применении гексикона и в 55% случаев — при отсутствии лечения этим препаратом. Частота вынужденного назначения антибиотикотерапии в послеродовом периоде составила соответственно 34,3% и 80%, длительность пребывания в послеродовом отделении — 7 и 8,3 суток.

Не выявлено ни одного случая непереносимости гексикона и ни одного побочного эффекта у матери и плода.

Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность и безопасность препарата в акушерской практике, что позволяет рекомендовать его для санации влагалищного биотопа у беременных женщин группы высокого риска. Комплексная терапия гексиконом в сочетании с эубиотиком позволяет эффективно предупреждать послеродовые осложнения, уменьшая таким образом экономические затраты, связанные с госпитализацией и антимикробной терапией.

Глава 13. Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем

Сифилис 313

Гонококковая инфекция 323

Урогенитальный хламидиоз 328

Паховая гранулема 332

Шанкроид 335

Венерическая (хламидийная) лимфогранулема 339

Урогенитальный трихомониаз 342

Аногенитальные (венерические) бородавки 345

Инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (ИППП), являются одними из наиболее значимых медицинских и социальных заболеваний, что обусловлено их широким распространением, тяжелыми последствиями для репродуктивного здоровья населения, возможностью развития врожденных заболеваний у детей, а также поражением внутренних органов больного с последующей инвалидизацией.

В настоящее время в соответствии с МКБ X к числу ИППП относится девять заболеваний:

- сифилис;
- гонококковая инфекция;
- урогенитальный хламидиоз;
- урогенитальный трихомониаз;
- венерическая лимфогранулема;
- шанкроид;
- паховая гранулема;
- аногенитальные (венерические) бородавки;
- аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (Herpes simplex)[1]

[1] См. главу "Вирусные инфекции"

Сифилис

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Эритромицин 964

Пенициллины
Ампициллин 719
Бензатин бензилпенициллин 730
Ретарпен *860*
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Тетрациклины
Доксициклин 754
Тетрациклин 898

Цефалоспорины
Цефтриаксон 945
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Сифилис — инфекционное заболевание, вызываемое бледной трепонемой, передающееся преимущественно половым путем и характеризующееся периодичностью течения.

Классификация

- первичный сифилис;
- вторичный сифилис;
- третичный сифилис;
- нейросифилис (ранний — до пяти лет — и поздний — старше пяти лет);
- висцеральный сифилис и поражения опорно-двигательного аппарата (ранние и поздние);
- скрытый сифилис;
- врожденный сифилис.

Этиология

Последнее десятилетие XX в. в России характеризовалось эпидемией сифилиса, сравнимой по уровню заболеваемости с допенициллиновой эрой. Пик эпидемии пришелся на 1997 г. (277,3 случая на 100 000 населения); с 1998 г. заболеваемость постепенно снижается, но ее уровень остается высоким (в 2001 г. — 143,7 случая).

Сифилис вызывает бледная трепонема; заболевание передается преимущественно половым путем и характеризуется периодичностью течения.

Возбудитель сифилиса, бледная трепонема, относится к порядку Spirochaetales, семейству Treponemaceae, роду Treponema, виду *T. pallidum*. Она легко разрушается при высыхании, прогревании при 55 °С в течение 15 минут, воздействии 50—56° этилового спирта. В то же время низкие температуры способствуют ее выживанию. При замораживании до 20—70 °С бледная трепонема сохраняет жизнеспособность в течение нескольких лет.

Бледная трепонема — микроорганизм спиралевидной формы, длиной 4—14 мкм, в поперечнике от 0,2 до 0,35 мкм. Ее завитки равномерны, закруглены; расстояние между ними одинаково; к концам трепонемы высота завитков уменьшается. В темном поле зрения возбудитель сифилиса выглядит как нежный, светящийся серебристым светом микроорганизм с плавными движениями. Бледная трепонема обладает четырьмя видами движений: вращательным; поступательным; сгибательным (маятникообразным); контрактильным (сократительным, волнообразным).

Снаружи она покрыта чехлом мукополисахаридной природы, под которым располагается трехслойная клеточная стенка, под ней — также трехслойная цитоплазматическая мембрана, внутри которой заключен протоплазматический цилиндр, содержащий цитоплазму с многочисленными рибосомами и мезосомами (впячиваниями цитоплазматической мембраны в цитоплазму). Цитоплазма содержит нуклеоид без ядерной оболочки. На концевых витках бледной трепонемы имеются выросты — блефаропласты, — к которым прикрепляются фибриллы, обеспечивающие движение.

Размножается поперечным делением каждые 30—33 часа на два или несколько сегментов, каждый из которых вырастает во взрослую особь.

Трепонема может существовать также в виде цист и L-форм. Циста рассматривается как стадия покоя бледной трепонемы и как еще одна форма ее размножения. Спустя длительное время после образования цисты происходит ее сегментация с формированием дочерних трепонем, которые в дальнейшем выходят из материнской цисты, дифференцируются и дают начало новой популяции.

L-трансформация происходит под влиянием сульфаниламидов, антибиотиков, физических факторов (высокая температура, облучение), а также специфических и неспецифических факторов иммунитета. Микроорганизм утрачивает способность к клеточному делению при одновременном синтезе ДНК и ядерном делении. Различают L-формы в виде малых, больших и почкующихся шаров. При удалении трансформирующего агента L-формы могут реверсировать в исходную спиралевидную форму.

Антигенная структура представляет собой 35 полипептидов с молекулярной массой 14 000—100 000. Кроме того, имеется восемь отличительных антигенов бледной трепонемы: пять из них содержат антигенные детерминанты, общие для непатогенной *T. phagedenis* (биотип Рейтера) и патогенной трепонем, а остальные три белковых компонента являются видоспецифическими.

Инкубационный период заболевания длится в среднем 3—4 недели, по окончании которых наступает первичный период сифилиса длительностью 6—7 недель. Общая продолжительность следующего (вторичного) периода — около 3—4 лет. В течение этого времени клинические проявления сифилиса рецидивируют. Начиная с 4-го года заболевания или позже наступает третичная стадия сифилиса.

Пути передачи инфекции:

- половой;
- трансплацентарный (передача инфекции от больной матери плоду через плаценту; врожденный сифилис);
- трансфузионный (при переливании крови от донора, больного сифилисом);
- бытовой (редко);
- профессиональный (заражение персонала лабораторий, работающего с зараженными экспериментальными животными, а также акушеров-гинекологов, хирургов, стоматологов и патологоанатомов при профессиональной деятельности).

Патогенез

T. pallidum прикрепляется к клеткам макроорганизма, при размножении мукополисахаридаза трепонемы разрушает мукоидное вещество вокруг сосудов и вызывает спадение стенок сосудов с тромбозом и формированием эндо- и периартериитов, некроза и изъязвления тканей. Трансформация бледной трепонемы из вирулентной (спиралевидной) в L-формы, цисты, депонирование жизнеспособного возбудителя в полимембранных фагосомах обусловливают смену манифестных периодов сифилиса латентными. Цисты обладают антигенной активностью, и при их наличии в организме как нетрепонемные, так и трепонемные серологические тесты положительны. L-формы не обладают антигенной активностью, либо она мало выражена, поэтому все серологические тесты могут быть отрицательными, или позитивны только специфические тесты.

Серорезистентность связывают с длительной персистенцией измененных форм

трепонем. Измененные формы трепонем и их способность реверсировать в спиралевидную форму играют роль и в патогенезе клинических и серологических рецидивов заболевания, отмечающихся у некоторых больных после адекватного лечения. Через некоторое время (обычно в пределах 2—6 мес после лечения) у таких пациентов регистрируются позитивные тесты и в отдельных случаях — возникновение клинических проявлений заболевания.

Клинические признаки и симптомы

Кожные проявления

Первичный период сифилиса

Первичный аффект, или **твердый шанкр** (эрозия или язва). Эрозия — дефект правильных очертаний овальной или округлой формы, с четкими краями и блюдцеобразно углубленным чистым дном, со скудным серозным отделяемым.

Регионарный лимфаденит. Увеличенные лимфоузлы безболезненны, их консистенция плотно-эластическая.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями:
- эрозивный баланопостит;
- генитальный герпес;
- гонорейные и трихомонадные язвы;
- шанкриформная пиодермия;
- рак кожи;
- мягкий шанкр;
- четвертая венерическая болезнь;
- острая язва вульвы Чапина — Липшютца;
- молниеносная гангрена половых органов;
- тромбофлебиты и флеболимфангиты половых органов.

Вторичный период сифилиса

Продрома: головная боль, гипертермия, боли в костях и суставах, потеря аппетита. Эти явления обычно наблюдаются в течение 5—7 дней перед появлением сыпи.

Обильные полиморфные высыпания на коже и слизистых (розеолезные, папулезные, пустулезные, везикулезные). Особенности сыпей вторичного периода:
- отсутствие деструкции тканей и рубцов;
- отсутствие субъективных ощущений;
- **полиморфизм** как истинный, т. е. одновременное присутствие различных морфологических элементов, так и ложный, заключающийся в одновременном существовании элементов в разных стадиях их развития;
- округлость и четкая очерченность элементов, отсутствие склонности к слиянию;
- наличие в элементах большого количества бледных трепонем, заразность вторичных проявлений, особенно в случае мацерации и эрозирования поверхности;
- быстрое исчезновение высыпаний под влиянием противосифилитической терапии;
- сохранение остатков твердого шанкра и регионарного склероденита;
- нарушение пигментации (сифилитическая лейкодерма, чаще в области шеи);
- алопеция.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями:
- корь;
- краснуха;
- брюшной и сыпной тифы;
- токсикодермии лекарственного или алиментарного происхождения;
- отрубевидный (разноцветный) лишай;
- розовый лишай;
- пятна от укусов лобковых вшей (площиц);
- мраморность кожи;
- красный плоский лишай;
- псориаз;
- экзема,
- контагиозный моллюск;
- остроконечные кондиломы;
- вегетирующая пузырчатка;
- геморроидальные узлы.

Угревидный сифилид необходимо дифференцировать с:
- вульгарными (юношескими) угрями;
- папулонекротическим туберкулезом кожи;
- узелковым аллергическим васкулитом;
- йодистыми и бромистыми угрями;
- масляными профессиональными фолликулитами.

Оспенновидный сифилид дифференцируют с ветряной оспой; **импетигоподобный сифилид** — с вульгарным импетиго; **сифилитическую эктиму** — с эктимой вульгарной; **сифилитические рупии** — с рупиоидным псориазом.

Поражения слизистых оболочек требуют **дифференциальной диагностики** с:
- лакунарной ангиной;
- дифтерией зева;
- ангиной Плаут—Венсана;
- красным плоским лишаем;
- лейкоплакией;
- красной волчанкой;
- кандидозом.

Эрозивные сифилитические папулы дифференцируют с:
- многоформной экссудативной эритемой;
- буллезным пемфигоидом;
- герпесом;
- истинной пузырчаткой;
- афтозным стоматитом;
- эксфолиативным глосситом.

Пигментный сифилид (сифилитическая лейкодерма) дифференцируют с:
- лейкодермой после солнечного облучения у больных отрубевидным лишаем;
- лейкодермой после разрешения других дерматозов (псориаз, парапсориаз и т. д.);
- витилиго.

При **сифилитической алопеции дифференциальный диагноз** проводят с:
- диффузной алопецией неспецифической этиологии;
- крупноочаговой алопецией;
- себорейным облысением;
- рубцующей алопецией (псевдопеладой Брока);
- трихомикозами;
- дискоидной и диссеминированной красной волчанкой.

Третичный период сифилиса

Третичный сифилис возникает обычно у нелеченых больных:
- скудные кожные элементы, расположенные асимметрично, склонные к группировке, безболезненные (бугорковые и гуммозные высыпания);
- третичная розеола.

Бугорковый сифилид следует дифференцировать с:
- туберкулезной волчанкой;
- туберкулоидной лепрой;
- красными угрями;
- кольцевидной гранулемой;
- базалиомой;
- саркоидозом;
- вульгарной эктимой;
- варикозными язвами;
- кожным лейшманиозом;
- липоидным некробиозом;
- васкулитом;
- хронической язвенной пиодермией;
- псориазом.

Гуммозный сифилид дифференцируют с:
- скрофулодермой;
- туберкулезом кожи;
- эктимой — вульгарной и сифилитической;
- спиноцеллюлярным раком;
- изъязвившейся базалиомой;
- лепрой;
- узловатой эритемой;
- панникулитом;
- лейшманиозом кожи.

Нейросифилис

Инфицирование нервной системы происходит в течение нескольких недель или месяцев после заражения. Патология спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляется у 10—20% больных первичным сифилисом, у 30—70% больных вторичным и у 10—30% — латентным сифилисом. Клинические проявления нейросифилиса (НС) развиваются через несколько месяцев или лет (иногда десятков лет) после заражения сифилисом.

Классификация

Асимптомный НС
- менингеальный и/или васкулярный НС:
  - — церебральный (менингит, инсульт);
  - — спинальный (менингомиелит, инсульт);
- паренхиматозный НС:
  - — спинная сухотка;
  - — прогрессивный паралич;
  - — атрофия зрительных нервов;
  - — гуммы головного или спинного мозга.

Висцеральный сифилис и поражения опорно-двигательного аппарата

Поражения внутренних органов могут возникать уже на ранних стадиях сифилиса, в частности во вторичном периоде заболевания.

- специфические гепатиты и гепатоспленииты с желтухой;
- поражения почек (доброкачественная протеинурия, редко — сифилитический липоидный нефроз);
- поражения сердечно-сосудистой системы (специфические миокардиты, аортиты и изменения коронарных сосудов);
- поражения пищеварительной системы (гастриты, гастродуодениты).

Вышеперечисленные поражения внутренних органов носят преходящий характер и хорошо поддаются специфической терапии.

Поражения опорно-двигательного аппарата на ранних стадиях характеризуются ночными болями в длинных трубчатых костях без объективных изменений костей, редко — периоститами и остеопериоститами, в основном в области большеберцовых костей и костей черепа, артралгиями, в основном плечевых и коленных суставов со специфическими синовитами и остеоартритами. Эти поражения регрессируют под влиянием специфической терапии.

Поздние висцеральные поражения существуют в виде диффузной гуммозной инфильтрации либо гумм внутренних органов.

Среди поздних висцеральных поражений на первом месте по частоте (90—94%) — **патология сердечно-сосудистой системы**:

- сифилитический аортит;
  - — неосложненный;
  - — осложненный:
- аневризмой аорты;
- стенозом устьев коронарных артерий;
- деформацией аортальных клапанов;
- сифилитический миокардит.

На втором месте по частоте (4—6%) — **сифилитический гепатит**.

На долю всей остальной висцеральной патологии приходится всего 1—2% случаев:

- сифилитические поражения желудка (с симптоматикой опухоли, язвы или гастрита);
- сифилитические поражения легких (дифференцируемые с опухолью, туберкулезом, пневмонией);
- поражения пищевода, кишечника, почек, селезенки и др.

Поздние поражения опорно-двигательного аппарата проявляются:

- гуммозными периоститами, оститами, остеомиелитами;
- табетической артропатией крупных суставов с их существенной деформацией.

Скрытый сифилис

Диагноз ставится при отсутствии специфических проявлений заболевания на основании данных серологического обследования (позитивность нетрепонемных и трепонемных тестов); вспомогательную роль могут играть данные конфронтации.

По давности заболевания скрытый сифилис делят на ранний (продолжительностью до 2 лет) и поздний (свыше 2 лет). При невозможности определить давность заболевания ставят диагноз: сифилис скрытый неуточненный.

Врожденный сифилис

Врожденный сифилис возникает в результате внутриутробного инфицирования плода через плаценту от больной сифилисом матери.

Различают следующие виды врожденного сифилиса:

- сифилис плода (внутриутробная гибель плода и мертворождение);
- ранний врожденный сифилис (у ребенка в возрасте до двух лет);
- поздний врожденный сифилис (после двухлетнего возраста).

Как ранний, так и поздний врожденный сифилис может быть манифестным (с клиническими проявлениями) или скрытым.

Ранний врожденный сифилис

В клинической картине различают три вида симптомов:

Патогномоничные:
- сифилитическая пузырчатка с локализацией на ладонях и подошвах;
- диффузная инфильтрация кожи Хохзингера (8—10-я недели жизни) с локализацией на ладонях, подошвах, на лице и волосистой части головы;
- специфический ринит с глубокими изъязвлениями слизистой носа, хрящей и кости и типичной деформацией носа ("седловидный" нос);
- остеохондрит длинных трубчатых костей (синдром Вегенера) — разрежение костей с внутриэпифизарным переломом, псевдопараличом и неподвижностью конечностей с положением в виде "тюленьих лапок". Весьма характерен хориоретный симптом "соли и перца" на глазном дне.

Типичные проявления, встречающиеся не только при раннем врожденном, но и при приобретенном сифилисе:
- папулезная сыпь;
- розеолезная сыпь (встречается редко);
- рауцедо (осиплость голоса);
- алопеция;
- поражения костей в виде периостита, остеопороза и остеосклероза, костных гумм;
- поражения внутренних органов (гепатит, гломерулонефрит, миокардит, эндо- и перикардит);
- поражения ЦНС (менингит, гидроцефалия).

Общие и локальные симптомы, встречающиеся и при других внутриутробных инфекциях:
- гипотрофия;
- анемия;
- гепатоспленомегалия;
- хориоретинит;
- онихии и паронихии.

Поздний врожденный сифилис

Для позднего врожденного сифилиса характерны:
- триада Гетчинсона:
  - — паренхиматозный кератит;
  - — лабиринтная глухота;
  - — Гетчинсоновы зубы;
- саблевидные голени (искривленные вперед);
- различные дистрофии костей и зубов: выдающиеся теменные и лобные бугры, "олимпийский" лоб, ягодицеобразный череп, утолщение грудинного конца правой ключицы (признак Авситидийского), кисетообразные моляры и клыки, карликовые зубы, диастема (Гаше), бугорок Карабелли (дополнительный выступ на жевательной поверхности первых верхних моляров), инфантильный мизинец и т. д.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ставят на основании обнаружения бледной трепонемы в отделяемом сифилидов и положительных результатов серологических тестов — нетрепонемных и трепонемных.

Для прямой детекции используются:
- микроскопическое исследование нативных препаратов в темном поле зрения;
- прямая иммунофлуоресценция (ПИФ) для определения *T. pallidum* при люминесцентной микроскопии в темном поле зрения;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Серологические нетрепонемные тесты:
- РСК с кардиолипиновым антигеном (реакция Вассермана);
- микрофлокуляционный тест — реакция микропреципитации (РПМ);
- быстрый плазмареагиновый тест — RPR.

Серологические трепонемные тесты:
- реакция иммунофлуоресценции — РИФ (FTA-abs);
- реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ);
- реакция пассивной гемагглютинации (РПГА);
- твердофазный иммуноферментный анализ — ИФА на антитела класса IgM и IgG.

РИФ и ИФА раньше других тестов становятся положительными — с 3-й недели заболевания — и долгие годы остаются положительными даже после успешного лечения. РПГА и РИБТ становятся положительными с 7—8-й недели заболевания и тоже длительно остаются позитивными. РПГА имеет универсальное значение и применяется как отборочный тест и тест подтверждения.

Превентивная РФТ

Бензатин пенициллин или бициллин-1 2,4 млн ЕД (1 инъекция)
или
Бициллин-3 1,8 млн ЕД или бициллин-5 1,5 млн ЕД (2 инъекции) 2 р/нед.
7 сут:
Прокаин-бензилпенициллин 1,2 млн ЕД 1 р/сут.

РФТ первичного сифилиса

Бензилпенициллин в/м по 1 млн ЕД каждые 6 ч 10 дней;
Бензатин пенициллин по 2,4 млн ЕД каждые 7 дней (2 инъекции)
или
Бициллин-1 по 2,4 млн ЕД 1 раз в 5 дней (3 инъекции).
2 р/нед, всего 5 инъекций:
Бициллин-3 1,8 млн ЕД
или
Бициллин-5 в разовой дозе 1,5 млн ЕД.
В/м 10 сут:
Прокаин-бензилпенициллин в разовой дозе 1,2 млн ЕД ежедневно или по 600 000 ЕД 2 р/сут.

РФТ вторичного и ранного скрытого сифилиса

В/м:
Бензатин пенициллин 2,4 млн ЕД 1 р/нед (3 инъекции)
или
Бициллин-1 2,4 млн ЕД 1 раз в 5 дней (6 инъекций);
Бензилпенициллин 1 млн ЕД каждые 6 ч 20 дней.
2 р/нед, всего 10 инъекций:
Бициллин-3 1,8 млн ЕД
или
Бициллин-5 1,5 млн ЕД.
20 сут:
Прокаин-бензилпенициллин в/м 1,2 млн ЕД 1 р/сут или 600 000 ЕД 2 р/сут.

При давности инфекции более 6 мес лечение бензатин пенициллином менее эффективно, поэтому целесообразно назначение прокаин-пенициллина (амбулаторно) или бензилпенициллина натриевой соли (в стационаре).

РФТ висцерального сифилиса

При ранних висцеральных поражениях лечение проводится так же, как и при вторичном и скрытом сифилисе давностью свыше 6 мес.

Лечение больных поздним висцеральным сифилисом начинают с двухнедельной подготовки антибиотиками широкого спектра действия (тетрациклином, эритромицином по 0,5 г 4 р/сут). Затем назначают:

Бензиленициллин в/м по 400 000 ЕД 8 р/сут 28 дней.

После двухнедельного перерыва проводят второй курс по аналогичной схеме длительностью 14 дней.

В качестве альтернативы натриевая соль бензилпенициллина может быть заменена прокаин-пенициллином по 1 200 000 ЕД 1 р/сут при той же длительности курса лечения.

РФТ нейросифилиса

Вопрос о месте госпитализации больных ранним нейросифилисом определяется совместно невропатологом и дерматовенерологом (неврологический или дерматовенерологический стационар в зависимости от тяжести состояния).

При раннем нейросифилисе используют следующие схемы лечения:
14 сут:
Бензилпенициллин в/в капельно по 10—12 млн ЕД 2 р/сут
или
Бензилпенициллин в/в струйно по 2—4 млн ЕД 6 р/сут (суточная доза 12—24 млн ЕД).

Лечение больных **поздним нейросифилисом** проводится по тем же схемам, но не одним, а двумя курсами с интервалом в 2 нед. Через 6 мес осуществляют ликворологический контроль; при отсутствии санации ликвора проводится еще один курс лечения.

РФТ третичного и скрытого позднего сифилиса

Лечение больных третичным сифилисом при наличии специфических поражений внутренних органов проводится по методике, рекомендованной для висцерального сифилиса.

В отсутствие сопутствующих висцеральных поражений при позднем скрытом сифилисе применяют следующие схемы:

ЛС выбора (схемы лечения):

28 сут:

Бензилпенициллин в/м 1 млн ЕД 4 р/сут

или

Прокаин-бензилпенициллин по 600 000 ЕД 2 р/сут.

После двухнедельного перерыва следует второй курс лечения в тех же дозах длительностью в 2 нед.

Прокаин-бензилпенициллин 1,2 млн ЕД 1 р/сут 20 дней.

После двухнедельного перерыва проводится второй курс длительностью в 10 дней.

При непереносимости бензилпенициллина применяются следующие ЛС:

Оксациллин или ампициллин в/м 1 г 4 р/сут.

Длительность **превентивного лечения** — 10 дней, лечения больных **первичным сифилисом** — 14 дней, **вторичным и скрытым ранним** — 28 дней.

Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут.

Продолжительность превентивного лечения — 10 дней, лечения первичного сифилиса — 15 дней, вторичного и скрытого раннего — 30 дней.

Тетрациклин внутрь 0,5 г 4 р/сут.

Длительность лечения такая же, как и при применении доксициклина.

Цефтриаксон в/м 0,25 г/сут 5 дней (при превентивном лечении)

0,25 г/сут 10 дней (при первичном сифилисе);

0,5 г/сут 10 дней (при вторичном и раннем скрытом сифилисе);

1,0—2,0 г/сут 14 дней (при позднем скрытом и нейросифилисе);

в/м или в/в 4,0 г/сут каждые 12 ч (при сифилитическом менингоэнцефалите, остром генерализованном менингите).

У беременных при непереносимости бета-лактамов возможна следующая схема лечения:

Эритромицин 0,5 г 4 р/сут.

Этот препарат принимают в течение 15 дней при первичном и 30 дней — при вторичном и скрытом сифилисе.

Специфическая и профилактическая РФТ беременных

Лечение беременных, больных первичным сифилисом

В/м 10 сут:

Бензилпенициллин 1 млн ЕД 4 р/сут

или

Прокаин-бензилпенициллин 1,2 млн ЕД 1 р/сут

или

Новокаиновая соль пенициллина 600 000 ЕД 2 р/сут.

Лечение беременных, больных вторичным и скрытым ранним сифилисом

В/м 20 сут:

Бензилпенициллин 1 млн ЕД 4 р/сут

или

Прокаин-бензилпенициллин 1,2 млн ЕД 1 р/сут

или

Новокаиновая соль пенициллина 600 000 ЕД 2 р/сут.

Профилактическое лечение беременных

В/м 10 сут:

Бензилпенициллин 1 млн ЕД 4 р/сут

или

Прокаин-бензилпенициллин 1,2 млн ЕД 1 р/сут

или

Новокаиновая соль пенициллина 600 000 ЕД 2 р/сут.

При непереносимости пенициллина показано применение ампициллина, оксациллина, цефтриаксона или эритромицина.

Лечение детей

Профилактика врожденного сифилиса

Показания:

- Отсутствие лечения матери во время беременности.
- Поздно начатое (после 32 недели беременности) лечение.
- Неполноценное лечение матери.

ЛС выбора (схемы лечения):

Бензатин бензилпенициллин в разовой дозе 50 000 ЕД/кг 1 р/нед (2 инъекции)

Бензилпенициллин в/м 100 000 ЕД/кг/сут 10 дней (суточная доза делится на 6 инъекций) или

Прокаин-бензилпенициллин в/м 50 тыс ЕД/кг/сут (1 инъекция ежедневно)

или

Новокаиновая соль пенициллина в/м 50 тыс ЕД/кг/сут 10 дней (суточная доза делится на 1—2 инъекции каждые 12 ч).

У детей с непереносимостью пенициллина возможно применение следующей схемы лечения:

Цефтриаксон в/м 50 мг/кг 1 р/сут ежедневно 10 дней.

Специфическое лечение детей

Лечение при отсутствии патологии в ликворе

У доношенных детей массой тела не менее 2 кг:

Бензатин пенициллин в/м 50 000 ЕД/кг массы тела 1 р/нед (3 инъекции; каждая доза делится пополам и вводится в две ягодицы)

Бензилпенициллин в/м 100 000 ЕД/кг/сут каждые 4 ч 14 дней

или

Прокаин-бензилпенициллин в/м 50 тыс ЕД/кг/сут (1 инъекция ежедневно)

или

Новокаиновая соль пенициллина в той же суточной дозе, разделенной на 2 инъекции, 14 дней.

Лечение при наличии патологии в ликворе или без ликворологического обследования

Лечение проводится бензилпенициллином или прокаин-бензилпенициллином по вышеуказанным методикам.

При непереносимости пенициллинов применяется следующая схема:

Цефтриаксон в/м 1 р/сут 80—50 мг/кг 14 дней.

Лечение позднего врожденного сифилиса

Бензилпенициллин 50 тыс. ЕД/кг/сут (6 инъекций) 28 дней

Через 2 нед — повторный курс 14 дней

Прокаин-бензилпенициллин в/м 50 тыс ЕД/кг/сут (но не более 1200 000 ЕД/сут) 1 р/сут 28 дней.

Через 2 нед — повторный курс 14 дней.

Превентивное лечение детей

В лечении используются те же методики и препараты, что и для взрослых, за исключением бициллинов у детей до 2 лет и препаратов тетрациклинового ряда у детей до 8 лет.

Контроль лечения

Превентивное лечение и первичный серонегативный сифилис — однократное клинико-серологическое обследование через 3 месяца после лечения.

Ранние формы сифилиса (положительные результаты КСР РМП до лечения) — клинико-серологический контроль 1 раз в 3 месяца до получения отрицательных результатов этих тестов и затем еще 6 месяцев, в течение которых проводится два обследования.

Поздние формы сифилиса — 3-летний срок клинико-серологического контроля. В процессе контрольного наблюдения КСР (РМП) исследуют 1 раз в 3 месяца в течение первого и 1 раз в 6 месяцев в течение второго и третьего года. Специфические серореакции (РИТ, ИФА, РПГА, РИТ) исследуют 1 раз в год. Решение о снятии с учета или продлении контроля принимается индивидуально.

Нейросифилис — наблюдение в течение 3 лет, независимо от стадии. Результаты лечения контролируются с помощью серологических исследований сыворотки крови в сроки, указанные выше, а также обязательным ликворологическим обследованием через 6 мес; при отсутствии санации ликвора проводится еще один курс лече-

ния. Дальнейший контроль СМЖ проводится 1 раз в 6 месяцев. Стойкая нормализация ликвора является показанием к снятию с учета.

Лица с серорезистентностью находятся на клинико-серологическом контроле 3 года.

Дети, родившиеся от матерей, больных сифилисом, но не болевшие врожденным сифилисом, подлежат клинико-серологическому контролю в течение одного года. Первое клинико-серологическое обследование проводится в возрасте 3 месяцев — КСР (РМП), РИТ, РИФ; повторное обследование проводят в возрасте 1 года, перед снятием с учета. Если в 3-месячном возрасте отмечена позитивность серологических тестов, повторное обследование проводят в 6-, 9- и 12-месячном возрасте.

Дети, получившие лечение по поводу как раннего, так и позднего врожденного сифилиса, проходят клинико-серологический контроль по тому же принципу, что и взрослые, но не менее одного года. Детям, получившим лечение по поводу приобретенного сифилиса, клинико-серологический контроль проводят так же, как и взрослым.

Серорезистентность и дополнительное лечение

Серорезистентность — это сохранение стойкой позитивности КСР (МРП) после лечения на ранних стадиях сифилиса. Она устанавливается в тех случаях, когда в течение года после окончания терапии результаты РСК с трепонемным и кардиолипиновым антигенами либо результаты МРП положительны без тенденции к снижению титра реагинов. В этих случаях назначается дополнительное лечение. Если через год после лечения негативация РСК (МРП) не наступила, но отмечается снижение титра реагинов (по меньшей мере в 4 раза) или снижение степени позитивности РСК от резко положительной до слабо положительной, то эти случаи рассматривают как замедленную негативацию сероreакций, и наблюдение продолжают еще 6 месяцев. Если в течение этого времени продолжается снижение позитивности РСК (МРП), то наблюдение можно продлить еще на 6 месяцев. При отсутствии дальнейшего снижения позитивности РСК (МРП) проводят ликворологическое обследование и дополнительное лечение. Таким образом, дополнительное лечение проводится с учетом динамики КСР (МРП) в сроки от 1 года до 2 лет после первого лечения, как правило, однократно.

ЛС выбора (схемы лечения):

Бензилпенициллин в/м 1 млн ЕД 6 р/сут 20 дней (в стационаре)

или

Прокаин-бензилпенициллин в/м 1,2 млн ЕД 1 р/сут (амбулаторно)

или

Новокаиновая соль пенициллина 600 000 ЕД 2 р/сут 20 дней (в стационаре)

или

Цефтриаксон в/м 1,0 г 1 р/сут 10 дней.

При обнаружении патологии в ликворе лечение проводится по схемам раннего нейросифилиса.

Критерии излеченности:

- полноценность проведенного лечения;
- данные клинического обследования (осмотр кожных покровов и слизистых, при показаниях — исследование внутренних органов и нервной системы);
- результаты лабораторного (серологического, при показаниях — ликворологического) исследования;
- к работе в детских учреждениях, на предприятиях общественного питания больные сифилисом, получившие стационарное лечение, допускаются после выписки из стационара, а получающие амбулаторное лечение — после регресса клинических симптомов заболевания;
- дети, получающие амбулаторное лечение по поводу приобретенного сифилиса, могут посещать детское учреждение после исчезновения клинических проявлений.

Гонококковая инфекция

Указатель описаний ЛС

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс *844*
Хиконцил *919*

Хинолоны и фторхинолоны
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтриаксон 945
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Другие антибактериальные ЛС
Спектиномицин 879
Кирин *782*

Эпидемиология

В России наиболее высокий уровень заболеваемости гонореей отмечен в 1993 г. (230,9 на 100 000 населения), после чего зарегистрировано снижение, которое не является истинным, на что, в частности, указывает неестественное соотношение больных гонореей и сифилисом — 1:2,4 (вместо классического 6:1 — 8:1). Мужчин, больных гонореей, регистрируется почти в 2,2 раза больше, чем женщин, т. к. инфицирование мужчин N.gonorrhoeae, как правило, приводит к появлению субъективных симптомов, вынуждающих их обращаться за медицинской помощью. У женщин гонококковая инфекция часто протекает мало- или бессимптомно и выявляется при различных профилактических обследованиях или развитии осложнений.

Классификация

В настоящее время в соответствии с МКБ-10 различают следующие формы гонококковой инфекции:

A54.0 — гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования периуретральных и придаточных желез;

A54.1 — гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием периуретральных и придаточных желез;

A54.2 — гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов;

A54.3 — гонококковая инфекция глаз;

A54.4 — гонококковая инфекция костно-мышечной системы;

A54.5 — гонококковый фарингит;

A54.6 — гонококковая инфекция аноректальной области;

A54.8 — другие гонококковые инфекции;

A54.9 — гонококковая инфекция неуточненная.

Этиология

Возбудителем гонококковой инфекции является впервые описанный *Neisser* в 1879 г. N*eisseria gonorrhoeae* — грамотрицательный аэробный неподвижный диплококк, имеющий форму кофейных зерен, с обращенными внутрь вогнутыми сторонами. Величина *N. gonorrhoeae* составляет от 1,25 до 1,6 мкм в поперечном диаметре. Характерным отличием *N. gonorrhoeae* при микроскопическом исследовании окрашенного препарата является расположение микроорганизма внутри клеток.

Описана возможность развития *L-форм N. gonorrhoeae*, для культивирования которых требуются особые условия. Реверсия *L-форм* возбудителя в исходную форму может вызвать рецидив гонорейной инфекции. В настоящее время во всех регионах мира регистрируется увеличение числа штаммов *N. gonorrhoeae*, продуцирующих β–лактамазы, что обусловливает резистентность возбудителя гонореи к пенициллинам. В России в 1999 г., по результатам проведенных исследований, установлено, что уровень резистентности штаммов N.gonorrhoeae на территории Смоленской области оказался сопоставим с таковым в развивающихся странах Юго-Восточной Азии и составил 78% к пенициллину и 96% — к тетрациклину.

Патогенез

Инфицирование происходит при половых контактах с больным гонореей. Возможно инфицирование новорожденного при прохождении через родовые пути матери, больной гонореей. В исключительных случаях при несоблюдении правил гигиены возможно инфицирование детей от инфицированных лиц, осуществляющих уход за ними.

Продолжительность инкубационного периода составляет от 1 дня до 1 мес (в среднем 5—7 дней) и обусловлена временем, необходимым для инвазии *N. gonorrhoeae* в подэпителиальную ткань и развития воспалительной реакции.

Для *N. gonorrhoeae* установлена возможность лимфогенной и гематогенной диссеминации с поражением различных систем и органов. В результате перенесенной гонорейной инфекции специфический иммунитет не развивается, в связи с чем возможно неоднократное повторное инфицирование (необходимо различать реинфекцию и рецидив заболевания для определения тактики ведения больного).

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления гонококковой инфекции зависят от формы заболевания (неосложненная, осложненная) и локализации процесса (генитальная, экстрагенитальная, диссеминированная).

Неосложненная гонорея нижних отделов мочеполовой системы включает уретрит, цистит, цервицит, вульвовагинит.

Основными клиническими симптомами данной формы гонореи являются:

- дизурия;
- боли в нижней части живота;
- гнойно-слизистые или гнойные выделения из мочеиспускательного канала, цервикального канала, влагалища;
- зуд, жжение, дискомфорт в области наружных половых органов.

При гонорейном цистите, в отличие от уретрита, симптомы более выражены, может наблюдаться терминальная гематурия, моча диффузно-мутная во всех пробах, у женщин определяется болезненность области мочевого пузыря при бимануальной пальпации.

У 10% мужчин и у 50% женщин соответственно уретрит и цервицит протекают субъективно бессимптомно.

Гонорейное поражение вульвы и влагалища (многослойный плоский эпителий) отмечается, как правило, у девочек до периода менархе, у беременных и у женщин — в постменопаузальном периоде.

Осложненная гонорея нижних отделов мочеполового тракта включает абсцедирование периуретральных и придаточных желез и развивается, как правило, при несвоевременной диагностике или нерациональном лечении гонореи. Основные клинические проявления:

- гиперемия вокруг точечных устьев скеневских ходов;
- гнойное или слизисто-гнойное отделяемое скеневских ходов при массаже со стороны уретры;
- наличие псевдоабсцессов скеневских ходов со вскрытием через устья в уретру, влагалище;
- при поражении парауретральных ходов в крайней плоти или коже полового члена пальпаторно обнаруживаются уплотнения в виде тяжей;
- при поражении литтреевских желез или устьев морганьевских лакун могут наблюдаться осумкованные очаги величиной до вишневой косточки;

- при каверните возможно образование периуретральных абсцессов, которые вскрываются наружу, образуя уретральные свищи, или в просвет уретры.

К осложненной форме гонореи относятся также гонококковый пельвиоперитонит, эндометрит, метроэндометрит, сальпингоофорит, простатит, эпидидимит, орхит; при этом клиническая картина заболевания зависит от локализации, распространенности и степени выраженности воспалительного процесса и варьирует от субъективно-бессимптомной до резкого нарушения функций жизненно важных систем и органов.

Основные клинические симптомы

Гонококковая инфекция глаз:

- гиперемия, отечность конъюнктивы;
- светобоязнь, гноетечение, слезотечение;
- язвенное поражение роговицы.

Гонококковый фарингит:

- гиперемия и отечность задней стенки глотки, миндалин;
- болезненное глотание.

У большинства больных протекает субъективно бессимптомно.

Гонорейная инфекция аноректальной области:

- зуд, жжение в заднем проходе;
- гнойные выделения в каловых массах;
- болезненный акт дефекации;
- гиперемия, отечность, трещины в складках наружного сфинктера;
- остроконечные кондиломы.

Воспалительный процесс, как правило, развивается в нижнем отделе прямой кишки (3—4 см над наружным сфинктером) и у большинства больных протекает субъективно бессимптомно.

К дессиминированной гонококковой инфекции относится поражение костно-мышечной системы (артрит, бурсит, остеомиелит, синовит, теносиновит) и других органов — менингит, сепсис, абсцесс мозга, эндокардит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония, перигепатит, поражения кожи. Клинические симптомы обусловлены локализацией, распространенностью и степенью выраженности воспалительного процесса в пораженных органах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз гонорейной инфекции устанавливается на основании анамнестических и клинических данных с обязательным подтверждением с помощью лабораторных тестов:

- микроскопическое исследование мазков из уретры, цервикального канала, прямой кишки (окраска по Граму) — выявление грамотрицательных диплококков с типичными морфологическими и тинкториальными свойствами
  или
- культуральное исследование для выделения чистой культуры типичных грамотрицательных, оксидазоположительных диплококков.

У девочек до периода менархе, у женщин в постменопаузальном периоде, а также для выявления фарингеальной локализации *N. gonorrhoeae* наряду с микроскопическим следует использовать культуральное исследование, на основании результатов которого устанавливается диагноз гонорейной инфекции.

Для уточнения степени выраженности, локализации и распространенности воспалительного процесса могут использоваться вспомогательные методы функциональной диагностики, объем и характер которых определяется индивидуально.

Пациентов с гонореей следует обследовать на другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Гонорейную инфекцию следует дифференцировать с урогенитальным хламидиозом, кандидозом, трихомониазом, бактериальным вагинозом, неспецифическими воспалительными мочеполовыми инфекциями.

Лабораторные методы исследования включают микроскопию препарата, окрашенного по Граму, и культуральное исследование. У детей установление диагноза базируется на результатах культурального исследования с определением ферментативных свойств *N. gonorrhoeae*.

Клинические рекомендации

Основное направление лечения — применение антимикробных препаратов, активных в отношении *N. gonorrhoeae.*

При невозможности обследования на C.trachomatis с целью профилактики сопутствующей хламидийной инфекции все нижеуказанные схемы лечения необходимо дополнять одним из следующих препаратов:

Азитромицин 1,0 г внутрь однократно
Доксициклин по 100 мг внутрь каждые 12 ч 7 дней

При одновременном выявлении N.gonorrhoeae, T.vaginalis указанные схемы антибактериальной терапии следует дополнять назначением противопротозойных препаратов[1].

До проведения антибактериального лечения гонореи следует рекомендовать серологическое обследование на сифилис. Половые партнеры, с которыми больной гонореей с симптомами имел половые контакты в последние 14 суток, подлежат обследованию и лечению. При отсутствии симптомов у больного гонореей обследованию и лечению подлежат все его половые партнеры за последние 90 суток.

До проведения контрольного обследования при всех формах половых контактов рекомендуется использовать презерватив.

Гонорея нижних отделов мочеполового тракта без осложнений

ЛС выбора (схемы лечения):
Однократно:
Цефтриаксон в/м 250 мг;
Ципрофлоксацин внутрь 500 мг.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Однократно:
Офлоксацин 400 мг внутрь;
Спектиномицин в/м 2,0 г.

Гонококковый фарингит

Применяют схемы лечения, указанные в разделе "Лечение неосложненной гонореи нижних отделов мочеполового тракта".

Аноректальная гонорея

Применяют схемы лечения, указанные в разделе "Лечение неосложненной гонореи нижних отделов мочеполового тракта".

Гонококковая инфекция глаз

Цефтриаксон 1,0 г в/м однократно.

Гонорея нижних отделов мочеполового тракта с осложнениями, гонорея органов малого таза и других мочеполовых органов, диссеминированная гонококковая инфекция

ЛС выбора (схемы лечения):
Цефтриаксон 1,0 г в/м или в/в каждые 24 ч.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Спектиномицин 2,0 г в/м каждые 12 ч;
Цефотаксим 1,0 г в/в каждые 8 ч;
Ципрофлоксацин 500 мг в/в каждые 12 ч.

Внутривенное или внутримышечное введение основного или одного из альтернативных препаратов рекомендуется проводить в стационаре и продолжать в течение 24—48 часов после разрешения клинической симптоматики (не менее 7 сут), после чего проводится пероральная терапия одним из следующих препаратов:
Внутрь каждые 12 ч:
Офлоксацин 400 мг;
Ципрофлоксацин 500 мг.

Лечение беременных

Лечение беременных осуществляется на любом сроке в соответствии с установленным диагнозом. Препаратами выбора являются цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим), макролиды (эритромицин — с учетом определения чувствительности), спектиномицин. Противопоказаны тетрациклины, фторхинолоны, аминогликозиды.

ЛС выбора (схемы лечения):
Цефтриаксон 250 мг в/м однократно.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амоксициллин 1,0 г 3 р/сут внутрь 1 сут (с учетом определения чувствительности к пенициллину, для исключения наличия пенициллиназопродуцирующих штаммов N. gonorrhoeae);
Спектиномицин 2,0 г в/м однократно.

[1] См. главу "Трихомониаз".

Лечение детей

Лечение новорожденных

Однократно:

Цефотаксим в/м 100 мг/кг массы тела;
Цефтриаксон в/м или в/в 25—50 мг/кг массы тела (не более 125 мг).

Местно:

Раствор NaCl 0,9% — многократное промывание конъюнктивы.

Необходимо обследование и лечение матери и ее полового партнера.

Профилактика новорожденных

Нитрат серебра водный раствор 1% однократно по 2—3 капли в каждый глаз.

Лечение осложнений неонатальной гонококковой инфекции

ЛС выбора (схемы лечения):

Цефтриаксон в/м или в/в 25—50 мг/кг массы тела 1 р/сут 7 дней.
При менингите — не менее 10—14 дней.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Цефотаксим в/м или в/в 25 мг/кг массы тела каждые 12 ч 7 дней;
При менингите — не менее 10—14 дней.

Профилактическое лечение новорожденных, родившихся от матерей, больных гонореей

Цефтриаксон в/м 25—50 мг/кг массы тела (не более 125 мг) однократно.

Лечение гонококковой инфекции у детей (при массе тела менее 45 кг)

ЛС выбора (схемы лечения):

Цефтриаксон в/м 125 мг однократно.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Спектиномицин в/м 40 мг/кг массы тела не более 2,0 г однократно.

У детей с массой тела более 45 кг применяются схемы лечения для взрослых с учетом противопоказаний к назначению препаратов.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение антибактериальных препаратов, обладающих низкой активностью в отношении *N. gonorrhoeae* (незащищенные пенициллины, сульфаниламиды, тетрациклины).

Необоснованное назначение препаратов, воздействующих на иммунологическую реактивность макроорганизма.

Оценка эффективности лечения

Клинико-лабораторная оценка эффективности терапии проводится через 1—2 и 10—14 дней после завершения лечения. Критериями излеченности являются отсутствие субъективных и объективных симптомов воспалительного процесса, отрицательные результаты микроскопического/культурального методов исследования.

При установлении рецидива гонореи необходимо проведение культурального исследования с определением чувствительности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

Литература

1. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC, MMUR 1998; 47 (RR-1).*
2. *European STD Guidelines. Internat J STD and AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 1—101.*
3. *Jephcott A.E. Microbiological diagnosis of gonorrhoeae. Genitourin Med 1997; 73: 245—52.*
4. *Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines 1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47(RR01): 1—116.*
5. *Brocklehurst P. Interventions for treating gonorrhoeae in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2000.*
6. *Ison C.A., Martin IMC, London Gonococcal Working Group Susceptibility of gonococci isolated in London to therapeutic antibiotics: establishment of a London surveillance programme. Sex Trans Inf 1999; 75: 107—11.*
7. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем // Метод. материалы. — М., 1988, 188 с.*

Урогенитальный хламидиоз

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Джозамицин 747
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Рокситромицин 869
Рулид 871
Ровамицин 868
Эритромицин 964

Тетрациклины
Доксициклин

Хинолоны и фторхинолоны
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848

Эпидемиология

В результате многоцентровых эпидемиологических исследований установлено, что хламидийная инфекция является самой распространенной бактериальной инфекцией в странах Северной Америки и Европы. Статистическая регистрация заболеваемости урогенитальным хламидиозом в России, осуществляемая с 1993 г., свидетельствует о ежегодном увеличении числа больных. Учитывая субъективно-бессимптомное течение заболевания, наблюдающееся у значительного числа лиц обоего пола, в некоторых странах приняты рекомендации по ежегодному скринингу на хламидиоз сексуально-активных подростков и женщин в возрасте 20—24 лет с целью предотвращения возможных последствий хламидийной инфекции.

Классификация

В соответствии с МКБ-X различают следующие формы хламидийной инфекции:

А 56.0. — хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта:
- цервицит;
- цистит;
- уретрит;
- вульвовагинит.

А 56.1. — хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов:
- эпидидимит;
- воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (ВЗОМТ);
- орхит.

А 56.2. — хламидийная инфекция аноректальной области;

А 56.4. — хламидийный фарингит;

А 56.8 — хламидийная инфекция другой локализации.

Этиология

Возбудителем урогенитальной хламидийной инфекции являются *Chlamydia trachomatis* (серотипы D, E, F, G, H, J, K) — грамотрицательные облигатные внутриклеточные бактерии, характеризующиеся наличием в своем жизненном цикле двух различных морфологических форм: элементарных (ЭТ) и ретикулярных (РТ) телец: ЭТ — метаболически неактивные инфекционные формы возбудителя, адаптированные к внеклеточному существованию, ответственные за передачу инфекции от

одного хозяина к другому; РТ — метаболически активные неинфекционные внутриклеточные формы, обеспечивающие репродукцию *C. trachomatis*.

Уникальным свойством хламидий, в том числе *C. trachomatis*, является состояние персистенции, характеризующееся появлением и длительным сохранением в макроорганизме жизнеспособных атипичных форм возбудителя, способных к реверсии в обычные формы с последующим рецидивом заболевания.

Одним из основных факторов, способствующих развитию персистенции, является применение антибактериальных препаратов, малоактивных или неактивных в отношении *C. trachomatis*.

Патогенез

Инфицирование C.trachomatis происходит при половых контактах с больным урогенитальным хламидиозом. Возможны внутриутробная передача и инфицирование новорожденных при прохождении через родовые пути больной матери.

Инкубационный период варьирует от 5 до 30 дней (в среднем 10—14 дней).

C. trachomatis обладает преимущественным трофизмом к цилиндрическому эпителию, в связи с чем первичным очагом инфекции, как правило, являются уретра и цервикальный канал. В патогенезе урогенитального хламидиоза имеет значение непосредственное повреждающее воздействие C.trachomatis на эпителиальную клетку.

В результате размножения C.trachomatis в инфицированных эпителиальных клетках развивается воспалительный процесс, отражающий уровень локальных и общих иммунологических и неспецифических механизмов реактивности организма. Первичный очаг поражения характеризуется частичной десквамацией эпителия, лимфоидной инфильтрацией, формированием воспалительного экссудата.

Клинические признаки и симптомы

Симптомы урогенитального хламидиоза отмечаются у $^1/_3$ инфицированных **женщин**:

- слизисто-гнойные выделения из цервикального канала и/или влагалища;
- боли в нижней части живота;
- дизурия;
- посткоитальные и межменструальные кровянистые выделения;
- хронические тазовые боли;
- диспареуния;
- бесплодие.

Симптомы урогенитального хламидиоза отмечаются у $^2/_3$ инфицированных **мужчин**:

- слизистые или слизисто-гнойные выделения из уретры;
- дизурия;
- боли в нижней части живота с иррадиацией в область промежности;
- нарушение эрекции.

У **лиц обоего пола** могут иметься симптомы (при соответствующей локализации *C. trachomatis*):

- выделения и дискомфорт в аноректальной области;
- гиперемия слизистой оболочки конъюнктивы, слезотечение;
- артралгия;
- гиперемия слизистой оболочки стенки ротоглотки.

При **хламидийной офтальмии** могут отмечаться гиперемия слизистой оболочки конъюнктивы, слезотечение, светобоязнь.

При **хламидийном фарингите** могут определяться гиперемия слизистой оболочки задней стенки глотки, боли при глотании.

У **новорожденных** могут наблюдаться хламидийная офтальмия, пневмония, а также бессимптомная хламидийная инфекция ротовой полости, глотки, генитального тракта и прямой кишки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Установление диагноза базируется на основании клинической картины и лабораторных тестов:

- культуральное исследование;
- ПИФ с моноклональными антителами;
- ИФА;
- РНК-, ДНК-гибридизация;
- методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК): ПЦР, ЛЦР.

У **детей старше 3 лет** диагноз хламидийной инфекции может являться доказательством сексуального насилия, в связи с чем он должен быть подтвержден с помощью культурального метода исследования и иммунофлюоресцентного теста с моноклональными антителами, специфичными для *C. trachomatis*.

Получение материала для исследования:

- образцы из уретры и шейки матки при использовании всех методов, кроме МАНК;
- со слизистой оболочки вывернутого века (офтальмия) — для культурального исследования;
- со слизистой оболочки носоглотки, аспират из трахеи, биоптат ткани легких (пневмония) — для культурального исследования.

Клинический материал конъюнктивы глаз необходимо также исследовать на N.gonorrhoeae.

Пациентов с урогенитальным хламидиозом следует обследовать на другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика урогенитального хламидиоза проводится со специфическими урогенитальными инфекциями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae, T. vaginalis*) и условно-патогенными микроорганизмами на основании клинико-лабораторных критериев. Реактивные артриты хламидийной этиологии следует дифференцировать с поражениями другой этиологии на основании анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных.

Клинические рекомендации

Лечение урогенитального хламидиоза предупреждает серьезные осложнения и инфицирование половых партнеров и новорожденных. Основное направление терапии — назначение антимикробных препаратов, активных в отношении *C. trachomatis*.

Лечение взрослых, подростков и детей старше 8 лет с массой тела более 45 кг

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь:

Азитромицин 1,0 г однократно;

Доксициклин 0,1 г каждые 12 ч 7 сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь:

Кларитромицин 250 мг каждые 12 ч 7 сут;

Офлоксацин 200 мг каждые 12 ч 7 сут;

Рокситромицин 150 мг каждые 12 ч 7 сут;

Эритромицин (основание) 500 мг каждые 6 ч 7 сут.

Лечение беременных

Внутрь 7 сут:

Джозамицин 750 мг каждые 12 ч;

Эритромицин (этилсукцинат) 800 мг каждые 6 ч;

Эритромицин 500 мг каждые 6 ч

или

Азитромицин 1,0 г однократно;

Эритромицин (основание) 250 мг каждые 6 ч 14 сут.

Лечение детей с массой тела менее 45 кг

Эритромицин внутрь 50 мг/кг массы тела (в 4 приема) 10—14 дней.

Ошибки и необоснованные назначения

В соответствии с современными представлениями применение других фторхинолонов, кроме офлоксацина, для лечения урогенитального хламидиоза нецелесообразно ввиду менее выраженной антихламидийной активности in vitro или отсутствия данных об эффективности в контролируемых клинических исследованиях.

Оценка эффективности лечения

Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения урогенитального хламидиоза проводится спустя 3—4 недели после завершения терапии.

С учетом высокого риска реинфекции целесообразно **повторное обследование**

некоторых групп риска (подростки, молодые женщины) спустя несколько месяцев после лечения.

Лица, имевшие половые контакты с больными хламидийной инфекцией в течение предшествующих 60 дней, подлежат обследованию и лечению. Пациентам и их половым партнерам следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов (или применять барьерные методы контрацепции) до завершения лечения и результатов контрольного обследования.

Следует учитывать, что эффективность лечения эритромицином составляет 80%, в связи с чем может быть назначен повторный курс лечения.

Контрольное обследование детей с целью оценки эффективности лечения осуществляется с помощью культуральных тестов.

Профилактика хламидийной офтальмии с помощью раствора нитрата серебра или антибактериальных мазей неэффективна, однако предупреждает гонококковую офтальмию.

Литература

1. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC, MMUR 1998; 47 (RR—1).*
2. *European Std Guidelines // Internat J STD and AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 1—101.*
3. *Domeika M, Hallen A, eds. Chlamydia trachomatis infections in Eastern Europe. Kaunas, Lithuania: KATA studio, 2000: 112.*
4. *Stary A. Correct samples for diagnostic tests in sexually transmitted diseases: which sample for which test? FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 24: 455—9.*
5. *Thrope EM, Stamm WE, Hook EW, et al. Chlamydial cervicitis and urethritis: single dose treatment compared with doxycycline for seven days in community based practices. Genitourin Med 1996; 72: 93—7.*
6. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем // Метод. материалы. — М., 1988, 188 с.*

Паховая гранулема

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Эритромицин 964

Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Тетрациклины
Доксициклин

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Хроническое гранулематозное заболевание, передаваемое половым путем.

Синонимы: донованоз, гранулема венерическая, язвенная гранулема половых органов, пахово-половая гранулема.

Эпидемиология

Паховая гранулема впервые описана в Индии в 1882 г. под названием "серпигиноидное изъязвление гениталий". Заболевание является эндемичным в определенных тропических и, реже, субтропических странах, включая Индию, Новую Гвинею, Южную Африку, Центральную Австралию, Вьетнам, Таиланд и др. Описаны случаи заболевания на юге США и в некоторых странах Европы.

Этиология

Возбудителем паховой гранулемы является *Calymmatobacterium granulomatis* — облигатно-внутриклеточная грамотрицательная бацилла, являющаяся факультативным аэробом, обладающим капсулой. В литературе встречается название бактерий — тельца Донована (в честь ирландского врача *Ch. Donovan*, открывшего в 1905 г. возбудителя заболевания).

Патогенез

Инфицирование происходит, как правило, при половых контактах с больным (паховая гранулема встречается только у людей). С эпидемиологической точки зрения следует учитывать возможность одновременного инфицирования другими ИППП — сифилисом, гонореей, шанкроидом, урогенитальным хламидиозом и др.

Инкубационный период составляет от 8 дней до 12 недель (в среднем 2 нед). Инвазия возбудителя паховой гранулемы в эпителий кожных или слизистых покровов происходит через микродефекты поверхностных слоев, вызывая воспалительную реакцию в виде небольшой возвышающейся папулы. Возможно аутоинфицирование из первичного очага поражения на любой участок тела; описаны также гематогенный и лимфогенный пути распространения инфекции.

Клинические признаки и симптомы

Появление в месте инокуляции (как правило, в области наружных половых органов) единичных или множественных подкожных безболезненных узелков или папул размером 3—4 см.

- Увеличение элементов в диаметре с разрушением ткани и формированием безболезненных язв с чистым, рыхлым дном и подрытыми краями.
- Вследствие аутоинокуляции повреждения возникают на соприкасающихся кожных покровах, образуя "целующиеся язвы".

Наиболее частые клинические формы заболевания — язвенно-вегетирующая и язвенно-гранулематозная. Данные формы характеризуются наличием мягких красных узелков или бляшек, которые разрушаются, образуя обширные язвы, покрытые ярко-красными, рыхлыми, легко кровоточащими грануляциями.

Среди других клинических форм встречаются:

- **гипертрофическая (бородавчатая) форма**, которая представлена большим количеством сухой вегетирующей массы, напоминающей слившиеся кондиломы;
- **некротическая форма**, при которой наблюдается обширное и быстрое разрушение ткани с образованием серого экссудата с неприятным запахом;
- **склеротическая форма** — редко встречающаяся форма заболевания, характеризующаяся сухими некровоточащими язвами, сливающимися в бляшки.

Описаны **осложнения заболевания**: **у женщин** — псевдослоновость половых органов, стриктуры уретры, влагалища, ануса; **у мужчин** — фимоз, слоновость, некроз полового члена, стриктуры уретры, ануса.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Лабораторная диагностика основана на обнаружении *C. granulomatis* (телец Донована):

- с помощью микроскопического исследования препарата, полученного из краев язв: обнаружение биполярно окрашивающихся внутрицитоплазматических включений. Используется окраска по Гимзе или по Райту.
- с помощью культурального метода исследования: изоляция *C. granulomatis* труднодоступна в большинстве лабораторий.

В настоящее время проводятся научные исследования для установления ценности ПЦР в диагностике паховой гранулемы.

Клинико-морфологическая диагностика заболевания трудна в связи с полиморфизмом морфологической картины.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику следует проводить:

- с сифилисом, исключение которого базируется на результатах лабораторных тестов (серологические исследования и отсутствие T.pallidum);
- с мягким шанкром, характеризующимся коротким инкубационным периодом, наличием множественных, болезненных, легко кровоточащих язв с подрытыми неровными краями и дном, покрытым гнойным налетом, обнаружением стрептобацилл Дюкрея—Унны—Петерсона;
- с хламидийной (венерической) лимфогранулемой, при которой первично поражаются лимфатические узлы, нарушается общее состояние, обнаруживаются положительные результаты лабораторных тестов (серологический, культуральный, иммунофлюоресцентный, ПЦР);
- с туберкулезом половых органов, амебиазом половых органов, тропическим филяриатозом, который базируется на результатах клинико-лабораторного обследования.

Клинические рекомендации

Внутрь:

Азитромицин 1,0 г 1 р/нед 4 нед или 500 мг 1 р/сут 7 дней;

Доксициклин 100 мг 2 р/сут 3 нед;

Ко-тримоксазол 960 мг каждые 12 ч 2—3 нед;

Ципрофлоксацин 750 мг каждые 12 ч 3 нед;

Эритромицин 500 мг 4 р/сут 2—4 нед.

Отсутствие эффекта в течение первых нескольких дней при применении любой из вышеуказанных схем является показанием для присоединения гентамицина по 1,0 мг/кг массы тела каждые 8 часов. Лицам с ВИЧ-инфекцией гентамицин назначается обязательно.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение антимикробных препаратов, неактивных в отношении *C. granulomatis*.

Назначение ципрофлоксацина, ко-тримоксазола, доксициклина беременным или в период лактации.

Оценка эффективности лечения

Терапия прекращает прогрессирующую деструкцию пораженных тканей. Процесс грануляции и эпителизации занимает длительное время и требует проведения симптоматического лечения. Иногда спустя 6—18 месяцев регистрируются рецидивы заболевания, несмотря на эффективность первоначального курса лечения.

Лица, имевшие половые контакты с больными паховой гранулемой за 60 дней до появления у них симптомов заболевания, подлежат обследованию и лечению.

Литература

1. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC, MMUR 1998; 47 (RR—1).*
2. *European STD Guidelines. Internat J STD and AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 1—101.*
3. *Hart G. Donovanosis. Clin Infect Dis 1997; 25: 24—30.*
4. *Richens J. National guideline for the management of donovanosis. In: Radcliffe K, et al., eds. UK national guidelines of sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Transm Inf 1999; 75 (Suppl. 1): S 38—9.*
5. *Carter JS, Kemp DJ. A colorimetric detection system for Calymmatobacterium granulomatis. Sex Transm Inf 2000; 76: 134-6.*
6. *Van Dyck E, Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, limphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med 1992; 68: 130—3.*
7. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем // Метод. материалы. — М., 1988, 188 с.*

Шанкроид

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Эритромицин 964

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Цефалоспорины
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849

Шанкроид является эндемической инфекцией, передаваемой половым путем, известной под синонимами: мягкий шанкр, венерическая язва, третья венерическая болезнь.

Эпидемиология

С 50-х гг. XX в. отмечаются единичные "завозные" случаи шанкроида, основным источником распространения которого являются страны Африки, Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америки. В странах Европы шанкроид наблюдается редко, как правило, у лиц, занимающихся коммерческим сексом. Около 10% больных с шанкроидом могут быть одновременно инфицированы сифилисом и генитальным герпесом. Установлено, что шанкроид является кофактором передачи ВИЧ.

Этиология

Возбудитель мягкого шанкра — *Hemophilus ducreyi* — грамотрицательная, факультативно-анаэробная, тонкая, короткая, овоидная бацилла размером 1,5—2,0×0,4—0,6μ. Типичное расположение палочек — в виде цепочек различной длины, включающих обычно от 3 до 20 микроорганизмов, — обусловило часто употребляемое наименование возбудителя — стрептобациллы Дюкрея—Унны—Петерсона.

H.ducreyi характеризуется полиморфизмом, обусловленным циклом развития возбудителя, и может иметь коккоподобную форму, вследствие чего его называют также "коккобацилла". Типичная группировка палочек встречается, как правило, в материале со дна язвы или в гистологических препаратах, палочки расположены поодиночке или небольшими скоплениями.

H.ducreyi принадлежит к гемофильным микроорганизмам и поэтому культивируется лишь на средах с добавлением крови или ее компонентов.

Патогенез

Инфицирование происходит при половых контактах (возможно внеполовое профессиональное инфицирование медицинского персонала).

Инкубационный период при шанкроиде варьирует от 2 до 5 дней (возможно 24 ч — 3 нед).

В первые сутки после инфицирования отмечается появление пятна ярко-красного цвета, в центре которого образуется пустула, после вскрытия которой формируется резко болезненная язва, быстро увеличивающаяся

в диаметре. Через 2—3 недели развитие патологического процесса, как правило, прекращается и при отсутствии осложнений завершается рубцеванием через 1—2 месяца после инфицирования.

Стойкий иммунитет после перенесенного заболевания не развивается.

Клинические признаки и симптомы

Появление в месте инокуляции воспалительной папулы или пустулы небольших размеров.

Формирование на месте разрушения первичного элемента — болезненной язвы неправильной округлой формы с возвышающимися подрытыми краями и воспалительным венчиком по периферии без инфильтрации в основании (у 75% — множественные язвы с характерной склонностью к слиянию).

Локализация язвы у мужчин: внутренний листок крайней плоти, венечная борозда, головка полового члена; **у женщин**: область малых и больших половых губ, клитора, внутренняя поверхность бедер, промежность, шейка матки.

При орогенитальных и анальных половых контактах язвы могут локализоваться у лиц обоего пола в анальной области, на слизистой оболочке полости рта, красной кайме губ.

Развитие болезненного пахового лимфаденита, чаще одностороннего в пределах 1—2 недель (у 30—60% пациентов).

Абсцедирование лимфатических узлов (у 30—60% больных) на 2—3-й неделе заболевания с образованием простого, вирулентного или струмозного бубона.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливается на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных.

Наличие болезненной язвы и болезненных паховых лимфатических узлов (при отрицательных результатах исследования на *T. pallidum* и серологических тестов на сифилис не менее чем через 7 дней после образования язв) является патогномоничным синдромом.

Лабораторные тесты:

- бактериоскопический метод (чувствительность — 50—80%) — обнаружение грамотрицательных стрептобацилл в виде цепочек по 20—30 коротких палочек;
- выделение чистой культуры H.ducreyi на специальной среде (чувствительность не превышает 80%);
- в качестве дополнительных методов диагностики шанкроида может использоваться морфологическое исследование биоптата ткани края язвы.

При диагностике шанкроида следует одновременно проводить обследование на ВИЧ, сифилис и другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз мягкого шанкра проводится с различными заболеваниями:

Герпес гениталий отличается более поверхностным, эрозивным характером высыпаний, отсутствием регионарного лимфаденита, быстрым регрессом, рецидивирующим характером течения.

Распознаванию **гонорейных язв** помогает наличие других поражений мочеполовой сферы, типичных для гонореи, а также обнаружение N.gonorrhoeae.

Острая язва вульвы Липшютца—Чапина встречается чаще у девственниц, сопровождается, как правило, нарушением общего состояния, лихорадкой и проявляется в трех формах: милиарной, венерической и гангренозной. По внешнему виду может походить на язву мягкого шанкра, но без подрытости краев. Лимфатические узлы в процесс почти не вовлекаются, в отделяемом находят возбудителя — Bac.crassus Дедерлейна.

Туберкулезные язвы отличаются своим внешним видом (множественные творожистые узелки на дне язв), специфическим анамнезом, результатом сопутствующих проб, туберкулезными поражениями других органов.

Раковую язву можно смешать с мягким шанкром только в начале ее развития. Воз-

раст больного, специфический анамнез, характер поражения лимфатических узлов и лабораторные данные позволяют дифференцировать поражения.

Язва при первичном сифилисе мало болезненна, имеет плотный инфильтрат в основании, ровные, не подрытые края. При локализации мягкого шанкра в венечной борозде или в области уздечки различение болезни затрудняется, т. к. мягкий шанкр этой локализации имеет плотный инфильтрат в основании. Характер изменения лимфатических узлов, серологические исследования и обнаружение возбудителя способствуют установлению правильного диагноза.

Кроме того, следует проводить дифференциальный диагноз с **синдромом Бехчета, многоформной экссудативной эритемой, фиксированной буллезной лекарственной эритемой, инфицированной чесоткой**. Фолликулярную разновидность мягкого шанкра приходится отличать от банального фолликулита.

Серпигинозная форма язвы должна быть дифференцирована с **бугорковым сифилидом**, а также с **паховой гранулемой**.

Особые трудности представляет **диагностика смешанной инфекции (сифилиса и мягкого шанкра)**, при которой T.pallidum обнаруживается в отделяемом значительно реже, чем обычно, и не в первые дни существования язвы, а через 10—20 дней, в связи с чем исследование на бледную трепонему отделяемого язвы следует проводить как до лечения, так и во время него, если терапевтическое средство не действует на бледную трепонему.

Клинические рекомендации

Основное направление в лечении шанкроида — применение антимикробных препаратов, активных в отношении H.ducreyi.

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь:

Азитромицин 1,0 г однократно;

Ципрофлоксацин 500 мг 2 р/сут 3 дня;

Эритромицин (основание) 500 мг 4 р/сут 7 дней.

В/м:

Цефтриаксон 250 мг однократно.

У беременных и кормящих применяется цефтриаксон или эритромицин.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение препаратов, неактивных в отношении *H. ducreyi.*

Оценка эффективности лечения

Контрольное обследование осуществляется через 3—7 дней после начала терапии.

При успешном лечении наблюдается разрешение субъективных симптомов в течение 3 дней, объективных (состояние язвы) — через 7 дней после начала терапии. При отсутствии регресса клинических проявлений следует оценить следующие ситуации:

- диагностическая ошибка;
- смешанная инфекция с другими ИППП;
- инфицирование ВИЧ;
- не соблюдался режим лечения;
- штамм *H. ducreyi* обладает резистентностью к применявшемуся препарату.

Клиническое разрешение язв наблюдается, как правило, через 2 недели, флюктуирующих лимфатических узлов — через более длительное время и в ряде случаев требует дренирования последних.

Особые указания

Лица, имевшие половые контакты в течение 10 дней до появления клинических проявлений шанкроида у полового партнера, подлежат обследованию и лечению даже при отсутствии у них симптомов заболевания.

Литература

1. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC, MMUR 1998; 47 (RR—1).*
2. *European STD Guidelines. Internat J STD and AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 1—101.*

3. *Lewis DA. Diagnostic tests for chancroid. Sex Transm Inf 2000; 76: 137—41.*
4. *Mayaud P. National guideline for the management of chancroid. In: Radcliffe K, et al eds. UK national guidelines of sexually transmitted infections and closely related conditions. Sex Transm Inf 1999; 75 (Suppl. 1): S43—5.*
5. *Joseph AK, Rosen T. Laboratory techniques used in the diagnosis of chancroid, granuloma inguinale and limphogranuloma venereum. Dermatol Clin 1994; 12: 1—8.*
6. *Van Dyck E, Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, limphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med 1992; 68:130—3.*
7. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем // Метод. материалы. — М., 1988, 188 с.*

Венерическая (хламидийная) лимфогранулема

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Эритромицин 964

Тетрациклины
Доксициклин

Хламидийная лимфогранулема — инфекция, передаваемая половым путем, характеризующаяся поражением паховых, бедренных, подвздошных и глубоких тазовых лимфатических узлов.

Синонимами заболевания являются: климатический или тропический бубон, болезнь Дюрана—Никола—Фавре, паховая лимфогранулема, эстиомен.

Эпидемиология

Чаще всего заболевание регистрируют в тропических и субтропических странах (Южная и Юго-Восточная Азия, Центральная и Южная Америка). В России встречаются единичные случаи хламидийной лимфогранулемы, однако в связи с миграцией населения не исключены эпидемические вспышки.

Этиология

Возбудителем заболевания является *Chlamydia trachomatis* (серовары L1, L2, L3).

Патогенез

Инфицирование происходит при половых контактах с больным венерической лимфогранулемой, значительно реже — при тесных контактах и медицинских манипуляциях.

Инкубационный период составляет в среднем 3—14 дней (может продолжаться до 1—2 мес и более).

Инвазия C.trachomatis возможна лишь при микротравмах кожных и слизистых покровов. Распространяясь лимфогенным путем, *C. trachomatis* вызывает тромболимфангиит, перилимфангиит и перилимфаденит. Воспалительный процесс в лимфатических узлах характеризуется очаговым некрозом с эндотелиальными клетками, а в дальнейшем — с полиморфными лейкоцитами по периферии.

Несмотря на локализацию патологического процесса в лимфатических узлах, для возбудителя заболевания установлен и гематогенный путь диссеминации по различным органам и системам, включая ЦНС. Специфические иммунные механизмы не обеспечивают элиминацию *C. trachomatis* из организма и могут быть обнаружены при поздних проявлениях заболевания через значительный период времени.

Клинические признаки и симптомы

Продромальный период характеризуется симптомами интоксикации (субфебрильная температура, мышечные и/или суставные боли, головная боль и др.).

Появление единичных или многочисленных **сгруппированных первичных элементов** (папулы, пузырьки, поверхностные пустулы) на коже и/или слизистой оболочке в месте инвазии возбудителя — наиболее частая локализация первичных элементов в области половых органов:

- **у мужчин**: на головке и/или теле полового члена, наружном и/или внутреннем листке крайней плоти, в области венечной борозды, в области мошонки;
- **у женщин**: наружное отверстие уретры, малые и/или большие половые губы, стенки влагалища, шейка матки.

Возможна **экстрагенитальная локализация первичного поражения** (анальная область и др.) у лиц обоего пола. Первичные элементы исчезают через несколько дней и часто (особенно у женщин) остаются незамеченными.

Через 2—6 недель (или позже) отмечается **одностороннее поражение лимфатической системы** (с последующим распространением на противоположную сторону): обнаруживаются увеличенные до размеров куриного яйца, болезненные, спаянные **паховые лимфоузлы**, **гиперемия** и **гипертрофия кожи** в области поражения;

"Паховый синдром" сопровождается резко выраженными симптомами интоксикации: потеря веса и аппетита, повышение температуры, артралгии, симптомы поражения мозговых оболочек, крапивница и др.

Дальнейшее **гнойное расплавление лимфоузлов** приводит к образованию свищей, стриктур, спаек, деформации, слоновости половых органов, непроходимости прямой кишки и другим осложнениям.

К **редким клиническим проявлениям** относятся фолликулярный конъюнктивит и поражение ротоглотки с вовлечением соответствующих лимфатических узлов.

Поздние симптомы хламидийной лимфогранулемы (через 1—3 года от начала заболевания) определяются понятием **"генитоаноректальный синдром"** и характеризуются проктоколитами, гиперплазией лимфоидной ткани кишечника и перианальной области. Имеются сообщения о малигнизации поздних проявлений заболевания.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Установление диагноза венерической лимфогранулемы базируется на данных анамнеза (пребывание пациента в эндемических регионах), характерной клинической картине заболевания и результатах лабораторных методов обследования.

Реакция связывания комплемента: становится положительной через 2—4 недели после инфицирования (диагностический титр — 1:64 и выше). Следует учитывать возможность перекрестных реакций с антигенами других видов хламидий.

Культуральный метод: материалом для исследования является биоптат лимфатического узла или инфицированной ткани (чувствительность метода — не выше 50%).

Реакция радиоизотопной преципитации с моноклональными антителами.

Полимеразная цепная реакция.

Исследование гемограммы: лейкоцитоз, моноцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ, увеличение сывороточного содержания иммуноглобулинов A, M, G.

Вспомогательное значение может иметь **реакция Фрея** (внутрикожная проба с 0,1 мл стандартизированного антигена). Появление через 48—72 часа папулы, папуловезикулы размером 6—15 мм расценивается как положительный результат (следует учитывать возможность ложноположительного результата теста).

Больные хламидийной лимфогранулемой должны быть обследованы на другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Хламидийную лимфогранулему следует дифференцировать с мягким шанкром, туберкулезом паховых лимфатических узлов, сифилисом, паховой гранулемой, глубоким микозом, злокачественными опухолями, туляремией.

Клинические рекомендации

Целью лечения венерической лимфогранулемы является эрадикация *C. trachomatis* и предупреждение разрушения тканей и появления рубцовых изменений.

Схемы этиотропного лечения

Не менее 21 сут:

Доксициклин внутрь 0,1 г 2 р/сут;

Эритромицин 500 мг 4 р/сут

Патогенетическая и симптоматическая терапия включает в себя ангиопротекторы, витамины групп В, А, РР, анальгетики, ферментные препараты.

При наличии бубонов может потребоваться аспирация или разрез узлов с последующим дренированием. Для окончательного разрешения симптомов заболевания, сохраняющихся после полноценной антибактериальной терапии (свищи, фистулы и др.), необходимо проведение хирургического вмешательства.

Этиотропное лечение беременных и в **период лактации** проводится эритромицином.

При сочетании хламидийной гранулемы с ВИЧ-инфекцией отмечается замедленное разрешение симптомов, в связи с чем пациенты нуждаются в более длительном лечении, объем которого зависит от характера клинических проявлений заболевания.

Ошибки и необоснованные назначения

Активность азитромицина в отношении C.trachomatis предполагает его эффективность в отношении хламидийной лимфогранулемы, однако клинических наблюдений о результатах его применения при данном заболевании недостаточно.

Оценка результатов лечения

Критериями излеченности хламидийной лимфогранулемы являются разрешение клинических симптомов и отрицательные результаты лабораторных тестов.

Качество жизни после перенесенного заболевания определяется характером, глубиной и степенью поражения внутренних органов. В ряде случаев требуется проведение последующих реконструктивных пластических операций.

Половые партнеры, с которыми больной хламидийной лимфогранулемой с симптомами имел половые контакты в течение последних 30 дней, подлежат обследованию и лечению.

Прогноз

При раннем выявлении и назначении адекватного лечения прогноз благоприятный, при поздних проявлениях заболевания он определяется характером, глубиной и степенью распространения патологического процесса. Повторные случаи заболевания после излечения хламидийной лимфогранулемы не описаны.

Литература

1. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC, MMUR 1998; 47 (RR—1).*
2. *European STD Guidelines. Internat J STD and AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 1—101.*
3. *Van Dyck E, Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, limphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med 1992; 68: 130—3.*
4. *Joseph AK, Rosen T. Laboratory techniques used in the diagnosis of chancroid, granuloma inguinale and limphogranuloma venereum. Dermatol Clin 1994; 12: 1—8.*
5. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем // Метод. материалы. — М., 1988, 188 с.*

Урогенитальный трихомониаз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Клотримазол 793

Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Орнидазол
Секнидазол

Урогенитальный трихомониаз является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем.

Классификация

В соответствии с МКБ-X различают следующие формы заболевания:
A59.0 — урогенитальный трихомониаз;
A59.8 — трихомониаз других локализаций;
A59.9 — трихомониаз неуточненный.

В соответствии с действующими в России регламентирующими документами установление диагноза трихомонадной инфекции базируется на обязательном лабораторном обнаружении возбудителя заболевания, в связи с чем последняя форма (трихомониаз неуточненный) не включена в статистические формы государственной отчетности.

Этиология

Возбудителем урогенитального трихомониаза является простейшее — *Trichomonas vaginalis.* Кроме *T. vaginalis* у человека могут паразитировать *T.tenax* (*elongata*) — в полости рта и *T. hominis* — в органах желудочно-кишечного тракта (в основном в слепой кишке). Из перечисленных видов трихомонад патогенной является лишь *T. vaginalis.*

Патогенез

Инфицирование происходит при половых контактах от больного урогенитальным трихомониазом. Возможно инфицирование новорожденного при прохождении через родовые пути больной матери. Водный путь распространения инфекции исключен.

Инкубационный период составляет от 3 дней до 3—4 недель (в среднем 5—6 дней). У человека органами-мишенями для *T. vaginalis* чаще всего являются уретра, влагалище, предстательная железа, семенные пузырьки, шейка матки.

Колонизация *T. vaginalis* приводит к развитию воспалительной реакции слизистой оболочки, кожи и субэпителиальной ткани пораженных органов.

Морфологические изменения эпителия характеризуются дегенерацией, десквамацией, пролиферацией, метаплазией и образованием воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоидных элементов, гистиоцитов, плазматических клеток с примесью лейкоцитов.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления трихомонадной инфекции зависят от локализации и тяжести течения воспалительного процесса и могут включать в себя следующие симптомы:

у женщин:

- вагинальные выделения серо-желтого цвета с неприятным запахом;
- зуд, жжение в области наружных половых органов;
- отечность и диффузная гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища, шейки матки;
- диспареуния;
- дизурия;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или на коже внутренней поверхности бедер;
- боли в нижней части живота (15—70%);

у мужчин:

- дизурия;
- скудные выделения из уретры серовато-белого цвета;
- зуд в области уретры;
- боли в промежности с иррадиацией в прямую кишку;
- гематоспермия (редко);
- эрозивно-язвенные поражения на головке полового члена.

У 10—50% больных урогенитальный трихомониаз протекает субъективно-бессимптомно. В последние годы получены доказательства возможной связи трихомонадной инфекции с неблагоприятным исходом беременности (ранний разрыв плодного пузыря, преждевременные роды).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз трихомонадной инфекции устанавливается на основании анамнестических и клинических данных с обязательным подтверждением одним из лабораторных тестов:

Микроскопическое исследование нативного (в темном поле) или окрашенного (1% метиленовым синим и по Граму) препарата (чувствительность 40—60%).

Культуральная диагностика (чувствительность достигает 95%);

Молекулярно-диагностические методы идентификации *T. vaginalis* (ДНК-зонды, ПЦР, ЛЦР) в настоящее время не включены в действующие регламентирующие документы, в связи с чем диагноз урогенитального трихомониаза, установленный на основании данных тестов, не будет являться юридически правомочным.

Учитывая возможность одновременного инфицирования другими ИППП, необходимо рекомендовать больному проведение соответствующего серологического и микробиологического обследования.

Дифференциальный диагноз

Следует проводить дифференциальный диагноз с другими урогенитальными заболеваниями, обусловленными патогенными (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*) и условно-патогенными микроорганизмами. Верификация диагноза базируется на результатах лабораторных исследований (обнаружение типичных форм *T. vaginalis*).

При **эрозивно-язвенных поражениях** необходимо проводить дифференциальную диагностику с генитальным герпесом, сифилисом, другими заболеваниями, характеризующимися генитальными эрозивно-язвенными элементами.

Клинические рекомендации

Лечение трихомониаза основано на пероральном применении препаратов из группы нитроимидазолов.

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь:

Метронидазол 2,0 г однократно;

Метронидазол 500 мг 2 р/сут 7 дней.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь:

Орнидазол 500 мг 2 р/сут 5 дней;

Секнидазол 2,0 г однократно.

Рецидивирующая трихомонадная инфекция

Метронидазол внутрь 2,0 г 1 р/сут 3—5 дней

или

Метронидазол 400—500 мг 2 р/сут 7 дней.

При сочетанной или осложненной трихомонадной инфекции лечение может быть дополнено назначением антибактериальных препаратов (эритромицин, амоксициллин).

Лечение беременных

Метронидазол внутрь 2,0 г однократно (со 2-го триместра беременности).

В 1-м триместре беременности при клинически выраженных формах трихомониаза возможна следующая схема лечения:

Клотримазол 100 мг (вагинальные таблетки) 1 раз на ночь 7 дней (с последующим назначением метронидазола внутрь со 2-го триместра).

Лечение детей:

Метронидазол внутрь 250 мг 7 дней

в возрасте 1—5 лет: $^1/_3$ таблетки 2—3 р/сут;

в возрасте 6—7 лет: 125 мг 2 р/сут;

в возрасте 11—15 лет: 250 мг 2 р/сут.

При наличии указаний в анамнезе на **аллергию к метронидазолу** проводится десенсибилизирующая терапия (альтернативные метронидазолу препараты для лечения трихомониаза отсутствуют).

При назначении метронидазола следует предупредить пациентов об исключении алкоголя.

Ошибки и необоснованные назначения

При применении только местнодействующих противопротозойных препаратов не создается бактерицидной концентрации в парауретральных и больших вестибулярных железах, поэтому лечение не будет эффективным.

Эффективность вакцины Солко-триховак без противопротозойных препаратов не доказана.

Оценка результатов лечения

Клинико-микробиологическая оценка эффективности лечения проводится через 7—10 дней после завершения терапии.

Критериями излеченности являются разрешения клинических проявлений заболевания и отрицательные результаты микроскопического или культурального методов исследования.

Половые партнеры больных урогенитальным трихомониазом подлежат обследованию и лечению. Пациентов следует информировать о необходимости исключения половых контактов до проведения контрольного клинико-микробиологического обследования.

Литература

1. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем // Метод. материалы. — М., 1988, 188 с.*
2. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. CDC, MMUR 1998; 47 (RR—1).*
3. *European STD Guidelines. Internat J STD and AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 1—101.*
4. *Sobel. J.D. Vaginitis. N Engl J Med 1997; 337: S 1896—1903.*
5. *Sherrard J. National guideline for the management of Trichomonas vaginalis. Sex Trans Inf 1999; 75 (Suppl. 1): S21—3.*
6. *Czeizel A., Rockenbaner M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Brit J Obstet Gynecol 1998; 105: 327.*

Аногенитальные (венерические) бородавки

Указатель описаний ЛС

Другие ЛС
Имиквимод*
Подофиллотоксин
Трихлоруксусная кислота

Синоним заболевания — кондиломы (Condylomata acuminata), которые представляют собой доброкачественные бородавки с локализацией на половых органах и перианальной области.

Эпидемиология

Оценить достоверно уровень заболеваемости населения не представляется возможным, так как заболевание характеризуется длительным латентным течением и возможностью появления видимых поражений спустя продолжительный период времени после инфицирования.

Классификация

Выделяют следующие типы кондилом:
- остроконечные бородавки;
- бородавки в виде папул;
- бородавки в виде пятен;
- гигантская кондилома Бушке—Ловенштейна (редкий вид заболевания);
- интраэпителиальная неоплазия (бовеноидный папулез и болезнь Боуэна).

Этиология

К настоящему времени описано более 20 типов вирусов папилломы человека (ВПЧ), колонизирующих мочеполовую систему, среди которых отмечают ВПЧ "низкого", "среднего" и "высокого" онкогенного риска:
- "низкого риска": ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44;
- "среднего риска": ВПЧ 31, 33, 35, 51, 52, 58;
- "высокого риска": ВПЧ 16, 18, 45, 56.

Возбудителями аногенитальных бородавок более чем в 90% наблюдений являются ВПЧ 6 и 11 типов (интраэпителиальная неоплазия ассоциируется с онкогенными типами ВПЧ, чаще — с 16-м типом).

Патогенез

Инфицирование ВПЧ происходит при половых контактах с больным, однако объективные проявления заболевания могут появиться спустя продолжительный период времени, в связи с чем появление у одного из половых партнеров аногенитальных бородавок при моногамной связи не может являться доказательством половых контактов больного с другими лицами.

Как правило, аногенитальные бородавки возникают в местах, подвергающихся травмированию при половых контактах, и могут быть как одиночными, так и множественными. Слияние элементов в бляшки чаще наблюдается у лиц с иммуносупрессией и/или сахарным диабетом.

На ранних сроках беременности нередко отмечается увеличение размеров и количества бородавок, наличие которых в момент родов ассоциируется с риском развития папилломатоза гортани новорожденных, который оценивается как 1:400.

Инфицирование детей генитальными бородавками может происходить:

- при прохождении новорожденного через родовые пути больной матери;
- при аутоинокуляции ВПЧ при наличии бородавок на руках;
- возможны неполовые пути передачи инфекции от лиц, осуществляющих уход за детьми.

Во всех случаях необходимо исключать сексуальное насилие, которое, по данным значительного числа исследований, явилось причиной заболевания более чем у 40% детей с аногенитальными бородавками.

Клинические признаки и симптомы

У мужчин видимые поражения чаще всего локализуются в препуциальной области: головка полового члена, венечная борозда, уздечка, внутренний листок крайней плоти (с обрезанной крайней плотью — также и на теле полового члена). Возможно поражение мошонки, паховой и перианальной области, промежности. У 20—25% мужчин аногенитальные бородавки локализуются в наружном отверстии уретры.

У женщин в процесс вовлекаются малые и большие половые губы, клитор, преддверие и стенки влагалища, девственная плева, шейка матки, перианальная область. У 4—8% женщин поражается наружное отверстие уретры.

Кондиломы анального отверстия чаще возникают у лиц обоего пола, практикующих анальные контакты.

Клинические проявления могут включать в себя гиперемию в области поражения, наличие трещин, зуд, жжение, кровянистые выделения и боль при половых контактах.

Остроконечные кондиломы: наличие на слизистой оболочке генитальной, анальной, иногда паховой области, промежности единичных или множественных (5—15 и более), выступающих над непораженной поверхностью безболезненных пальцеобразных элементов диаметром 1—10 мм. **Локализация**: препуциальная область, наружное отверстие уретры, малые половые губы, вход во влагалище, стенки влагалища, шейка матки, анальное отверстие.

Бородавки в виде папул: наличие преимущественно на коже аногенитальной области единичных или множественных папул размером 1—10 мм с выраженной пигментацией и гиперкератозом и отсутствием пальцеобразных выпячиваний. **Локализация**: наружный листок крайней плоти, кожа полового члена, мошонка, большие половые губы, лобковая и перианальная области, промежность.

Бородавки в виде пятен: наличие на слизистой оболочке генитальной области единичных или множественных пятен различного цвета: серовато-белого, розовато-красного, красно-коричневого.

Гигантская кондилома Бушке—Ловенштейна: очень редкий вид заболевания, ассоциированный с ВПЧ 6-го и 11-го типов, характеризующийся агрессивным ростом вглубь с инвазией в подлежащие структурные образования дермы. Заболевание наблюдается, как правило, у мужчин. Клинические проявления характеризуются наличием узелков или папиллом, которые быстро сливаются, образуют очаг поражения с широким основанием и поверхностью в виде вегетаций, которые ороговевают, мацерируются и часто вторично инфицируются. **Локализация**: в области венечной борозды, теле полового члена, внутреннем листке крайней плоти.

Интраэпителиальная неоплазия (ИН) включает бовеноидный папулез — БП и болезнь Бовена — ББ и ассоциируется с онкогенными типами ВПЧ (чаще с ВПЧ

16), с распространением поражения на всю толщу слизистой оболочки (ИН — III). Среди клинических условий развития ИН наиболее важным фактором является возраст пациентов: БП, как правило, диагностируется у лиц 25—35 лет, ББ — 40—50 лет. Заболевание характеризуется появлением на слизистой оболочке и коже аногенитальной области папул и пятен (при БП — с бархатной поверхностью) различного цвета: коричневого, оранжево-красного или серо-белого — на слизистой оболочке; пепельно-серого или коричневато-черного — на коже. Аногенитальные бородавки не только вызывают косметические дефекты, но и могут препятствовать нормальной половой жизни и способствовать психосексуальным нарушениям (чувства вины, тревоги, страха относительно возможного деторождения, риска развития онкологических заболеваний и др.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Целью обследования является установление точного диагноза для выбора метода лечения.

Осмотр аногенитальной области при хорошем освещении (для выявления мелких элементов следует использовать лупу).

Осмотр женщин с использованием зеркала Куско для выявления поражений влагалища и шейки матки.

Меатоскопия — осмотр ладьевидной ямки с помощью отоскопа.

Уретроскопия (при наличии бородавок наружного отверстия уретры) — для определения проксимальной границы поражения уретры (по показаниям — требуется примерно в 5% наблюдений).

Аноскопия — проводится при наличии анальных бородавок (примерно у 30% пациентов).

Проба с 3% раствором уксусной кислоты, после обработки которой пораженных участков элементы, обусловленные ВПЧ, в течение нескольких минут сохраняют серовато-белую окраску. Метод обладает низкой специфичностью, в связи с чем могут наблюдаться ложноположительные результаты при других заболеваниях (вульвовагинит, склератрофический лихен, красный плоский лишай, псориаз, баланопостит, экзема, генитальный герпес). Однако проба с уксусной кислотой помогает уточнить границы поражения перед проведением биопсии или хирургического лечения.

Гистологическое исследование рекомендуется для проведения дифференциальной диагностики атипичных поражений во всех случаях, когда доброкачественная природа папулезных или пятнистых элементов вызывает сомнение, при локализации кондилом на шейке матки, при новых множественных остроконечных бородавках у лиц старше 35—40 лет.

Цитологическое исследование образцов шейки матки.

Кольпоскопическое исследование.

Консультирование у специалистов: педиатр, гинеколог, дерматовенеролог, акушер-гинеколог, уролог, проктолог, ЛОР.

Пациентов с аногенитальными бородавками необходимо обследовать на другие ИППП.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика проводится с физиологическими состояниями:

У мужчин — с папулезным ожерельем полового члена: наблюдается у подростков и характеризуется наличием 1—2 рядов отдельных папул диаметром 1—2 мм с локализацией по окружности венца головки полового члена и/или около уздечки крайней плоти. В отличие от кондилом папулы не сливаются, имеют гладкую поверхность; сосудистый рисунок отсутствует.

У женщин — с микропапилломатозом малых половых губ — вариантом нормы, который характеризуется наличием симметрично расположенных на внутренней поверхности малых половых губ и области преддверия влагалища несливающихся папул правильной формы.

Сальные железы, расположенные в области крайней плоти и вульвы, у здоровых лиц также могут ошибочно расцениваться как множественные бородавки в виде папул.

Кроме этого, дифференциальный диагноз следует проводить с такими заболеваниями как контагиозный моллюск, фиброэпителиальная папиллома, себорейный кератоз.

Клинические рекомендации

Выбор метода лечения зависит от морфологии и распространенности аногенитальных бородавок. В настоящее время не существует метода лечения, который приводит к полной элиминации вируса из организма и гарантирует отсутствие рецидивов заболевания, частота которых составляет 20—30%.

Больные должны быть информированы о своем заболевании, результатах и возможных осложнениях лечения.

Амбулаторное лечение

Имиквимод (5% крем) 3 р/нед перед сном (утром препарат смывается с мылом), у мужчин — 12 нед, у женщин — 8 нед;
Подофиллотоксин (0,15% крем или 0,5% р-р) 2 р/сут 3 дня с перерывом 3—7 суток (всего 1—4 курса).

Если после 4 курсов лечения бородавки излечить не удалось, следует сменить метод терапии. При локализации бородавок на половом члене удобнее использовать 0,5% р-р, в области вульвы и ануса — 0,15% крем.

Лечение в медицинском учреждении

Трихлоруксусная кислота (ТХУ) 80—90% р-р каждые 1—2 нед.

При избыточном количестве нанесенного препарата или нанесении на здоровую ткань для нейтрализации ТХУ используется бикарбонат натрия. Наибольшая эффективность ТХУ отмечается при небольших остроконечных или папулезных бородавках по сравнению с его применением при больших или ороговевших поражениях.

Используются также:

- хирургическое лечение;
- электрокоагуляция;
- CO_2 — лазерная хирургия;
- криодеструкция;
- неспецифическое хирургическое лечение (*circum cisio*).

Ошибки и необоснованные назначения

При беременности подофиллотоксин противопоказан.

С осторожностью следует применять ТХУ в связи с возможным образованием глубоких язв и рубцов.

Оценка эффективности лечения

Больных следует убедить, что, несмотря на длительность лечения (1—6 мес) и наличие высокого риска развития рецидивов, в конечном счете возможно достижение полного клинического выздоровления.

Необходимо использование презервативов до полного излечения при половых контактах с новыми партнерами (постоянные половые партнеры, как правило, уже инфицированы).

Лицам, имеющим половые контакты с больными в течение предшествующих 6 месяцев, необходимо провести обследование на ИППП.

Литература

1. *Czeizel A., Rockenbaner M. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. Brit J Obstet Gynecol 1998; 105: 327.*
2. *G.von Krogh, C.J.N. Laccy, G. Gross, R. Barrasso, A. Schneider. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. Sex Transm Inf 2000; 76: 162—168.*
3. *G. von Krogh, C.J.N. Laccy, G. Gross, R. Barrasso, A. Schneider. European guidelines for the management of anogenital warts. Inf J STD and AIDS 2001; 12 (Suppl. 3): 40—47.*
4. *Ingram D.L., Evereti V.D., Lyna P.R. et al. Epidemiology of adult sexually transmitted disease agents in children being evaluated*

for sexual abuse. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 945—50.

5. *Taylor CA, Keller ML, Egan JJ. Advice from affected persons about living with human papillomavirus infection. Image J Nurs Sch 1997; 29: 27—32.*
6. *Gollnick H, Barraso R, Benninghoff B, et al. Safety and efficacy of imiguimod 5% cream in uncircumcised males with foreskin-associated genital warts. [Poster No P711] EADV. 8th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, 29 September — 3 October 1999.*
7. *Gross G, Rogosinski T, Schofer H, et al Recombinant interferon-beta gel as an aduvant in the treatment of recurrent genital warts: results of a placebo-controlled double blind study in 120 patients. Dermatology 1998;196: 330—4.*
8. *Диагностика, лечение и профилактика заболеваний, передаваемых половым путем // Метод. материалы. М., 1988, 188 с.*

Глава 14. Хирургические инфекции

Местная острая хирургическая инфекция мягких тканей 350
Абсцессы 351
Гидраденит 353
Лимфаденит 355
Лимфангиит 356
Мастит 358
Нагноившаяся липома 360
Панариций 361
Парапроктит 363
Пролежни 365
Рожа 368
Флегмона 371
Фурункулы, карбункулы 374
Эризипелоид 376
Инфекционные осложнения укусов человеком и животным 378
Раневые инфекции 379
Абдоминальные хирургические инфекции 385
Неосложненные абдоминальные хирургические инфекции 389
Осложненные абдоминальные хирургические инфекции 392
Инфекции костей и суставов 395
Остеомиелит 395
Инфекционный артрит 401
Инфекционный бурсит 404
Инфекция протезированного сустава 406

Местная острая хирургическая инфекция мягких тканей

Местная острая хирургическая инфекция мягких тканей — местный острый инфекционный процесс, требующий наряду с антимикробной терапией обязательного хирургического вмешательства.

Классификация

Местная острая хирургическая инфекция мягких тканей включает в себя:

- абсцессы;
- гидраденит;
- лимфаденит;
- лимфангиит;
- мастит;
- нагноившуюся липому;
- панариций;
- парапроктит;
- пролежни;
- рожу;
- флегмону;
- фурункулы, карбункулы;
- эризипелоид;
- инфекционные осложнения укусов человеком и животным.

Пациенты с различными формами местной острой хирургической инфекции чаще всего первично лечатся амбулаторно. Лабораторные возможности оценки течения гнойно-воспалительного процесса у хирурга, как правило, в большой степени ограничены. В этих условиях крайне важно на ранних стадиях развития инфекции предупредить дальнейшее распространение воспалительного процесса за пределы первичной локализации.

Для этого используют современные ЛС, обезболивание, адекватное дренирование гнойного очага. Важным также является выявление и оценка сопутствующих заболеваний. Это относится прежде всего к пациентам с сахарным диабетом, атеросклеротическим поражением сосудов, онкологическими заболеваниями и особенно к пациентам, получавшим лучевое лечение или химиотерапию. Не утрачивают клинической значимости и физиотерапевтические методы воздействия на воспалительный процесс (УВЧ, кварц и др.).

Абсцессы

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Календулы настойка

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс *761*

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Оксациллин 840

Цефалоспорины
Цефазолин 929

Абсцесс — ограниченное капсулой скопление гноя в тканях или органах либо острое гнойное заболевание, которое прошло стадию диффузного гнойного воспаления и отграничилось от окружающих тканей пиогенной оболочкой.

Этиология

Бактериологические посевы из полости абсцессов выявляют в 85% случаев монокультуру стафилококка или стрептококка. Значительно реже из посевов не выделяют никакой микрофлоры, что вызывает подозрение на анаэробную инфекцию. Смешанная микрофлора в полости абсцесса в некоторых случаях заставляет заподозрить искусственное происхождение абсцесса.

Патогенез

Формирование абсцесса может быть результатом:
- закономерного развития флегмоны;
- нагноения вокруг инородного тела;
- блокады естественных путей оттока физиологических выделений с последующим их инфицированием;
- нагноения гематомы;
- неблагоприятного развития фурункула, карбункула;
- прорыва гнойника из соседних анатомических образований или органов;
- гематогенного метастазирования при общей гнойной инфекции (метастатические абсцессы).

Различают **острые** и **хронические** абсцессы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика поверхностно расположенного абсцесса не представляет трудностей. Ограниченное скопление гноя под гиперемированной, истонченной кожей с флуктуацией в центре болезненного при пальпации инфильтрата указывает на локализацию абсцесса.

При расположении абсцессов в глубоких слоях мягких тканей или во внутренних органах требуется применение современных методов инструментального обследования (КТ, УЗИ).

Клинические рекомендации

Промедление с **хирургическим вмешательством** может привести к генерализации инфекционного процесса, прорыву гнойника в сустав, плевру и другие анатомические структуры.

Хирургическое лечение абсцесса заключается в эвакуации содержимого с иссечением капсулы в пределах здоровых тканей.

В ряде случаев (абсцессы печени, брюшной полости, плевральной полости) с использованием эндоскопической техники, УЗИ, КТ применяют **пункционный метод**, который позволяет под визуальным контролем полностью эвакуировать содержимое гнойника и при регулярном промывании добиться его ликвидации.

При подкожных и внутримышечных абсцессах **антимикробная терапия** назначается эмпирически.

ЛС выбора (схемы лечения):

3 р/сут:

Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г или внутрь по 625 мг.

В/в или в/м:

Оксациллин по 1 г 4 р/сут;

Цефазолин по 1 г 2—3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Клиндамицин внутрь по 0,3 г 4 р/сут или в/в, в/м по 0,45—0,6 г 3 р/сут;

Линкомицин внутрь по 0,5 г 3 р/сут или в/в, в/м по 0,6 г 3 р/сут.

Длительность антимикробной терапии при локальном гнойном процессе составляет 3—5 дней (при условии хирургического лечения), а при осложненном течении может составлять более 5 дней.

При выделении метициллинорезистентных стафилококков:

2 р/сут 7–10 сут:

Ванкомицин в/в по 1 г;

Линезолид внутрь по 0,6 г.

Гидраденит

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Поливидон-йод
Поливинилпирролидонйод/калия йодид
Эвкалимина раствор (Эвкалипта прутовидного терпены)

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Оксациллин 840

Фузидины
Фузидиевая кислота 911

Хиноксалины
Диоксидин 750

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефазолин 929
Цефалексин 932
Оспексин *845*
Цефуроксим аксетил

Другие антибактериальные ЛС
Мупироцин 825
Хлорамфеникол/метилурацил 927
Хлорамфеникол/Сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин 928

Другие ЛС
Димефосфон

Гидраденит — гнойное воспаление апокринных потовых желез в подмышечной области (устаревшее название "сучье вымя").

Этиология

Заболевание вызывается чаще всего золотистым или эпидермальным стафилококком.

Патогенез

Предрасполагающими факторами могут быть ссадины при бритье подмышечных ямок, повышенная потливость, нарушения правил гигиены, частое и чрезмерное применение мыла, нарушающее pH кожи, опрелости, эндокринные нарушения (диабет). У детей и стариков гидраденит не наблюдается, т. к. до периода полового созревания апокринные железы не развиты, а к старости их функция угасает.

Инфекция проникает в апокринные потовые железы через их протоки или по лимфатическим путям.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание начинается с зуда в подмышечной области с последующим формированием там плотноватого ярко-красного инфильтрата в виде узелка. Через 1—2 дня узелок резко увеличивается, зона гиперемии распространяется на окружающие ткани, боли усиливаются. Кожа над узелком становится багровой с синим оттенком, и затем (через несколько суток) происходит прорыв сливкообразного зеленоватого гноя без запаха. Обычно в конце второй недели рана заживает плотным рубцом. Иногда в гнойно-воспалительный процесс вовлекается сразу несколько потовых желез, что может привести к формированию абсцесса, а затем к флегмоне подмышечной области.

Дифференциальный диагноз

Гидраденит отличается от фурункула прежде всего локализацией, отсутствием первичной фолликулярной пустулы с некротическим стержнем в центре поверхностно расположенного инфильтрата.

Гидраденит необходимо дифференцировать с лимфаденитом, который расположен более глубоко и не имеет острого начала.

Только в начальной фазе, когда формируется небольшая инфильтрация тканей с вовлечением одной потовой железы, возможно лечение **консервативными методами**:

Димефосфон р-р 15%.

Мази на полиэтиленгликолевой (ПЭГ) основе:

Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;

Поливинилпирролидонйод/калия йодид;

Повязки с 1% спиртовым р-ром эвкалимина.

Повязки с иодофорами:

Поливинилпирролидонйод/калия йодид 1%;

Поливидон-йод;

Спиртовая настойка календулы.

Используются также физиотерапевтические методы (УФО, УВЧ).

Антимикробная терапия назначается при сохранении или прогрессировании симптоматики.

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 3—5 сут:

Цефадроксил по 1 г 2 р/сут;

Цефалексин по 500 мг 4 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 3—5 сут:

Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;

Клиндамицин по 300 мг 4 р/сут;

Линкомицин по 500 мг 3 р/сут;

Фузидиевая кислота по 0,5 г 3 р/сут;

Цефуроксим аксетил по 500 мг 2 р/сут.

В/в или в/м 3—5 сут:

Цефазолин по 1 г 2 р/сут.

Местно 3—5 сут:

Мупироцин 2% (кожная мазь) 2 р/сут.

При осложненном гидрадените с нарастанием интоксикации показана госпитализация пациента для о**перативного лечения**.

Операцию выполняют обязательно под общим обезболиванием, т. к. только в этом случае возможно полное удаление всей инфильтрированной клетчатки.

Операцию заканчивают введением тампонов с мазями на ПЭГ основе:

Диоксиколь ;

Поливинилпирролидонйод/калия йодид 1%;

Хлорамфеникол/метилурацил;

Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин.

При правильно выполненной операции и адекватной антимикробной терапии исход заболевания благополучный, рецидивов не возникает.

Лимфаденит

Указатель описаний ЛС

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефазолин 929

Острое воспаление лимфатических узлов, возникающее как вторичное заболевание при заносе инфекции из первичного гнойного очага или как проявление специфических инфекций (туберкулеза, актиномикоза, сифилиса, чумы, туляремии и др.).

Этиология

Неспецифический лимфаденит вызывается стафилококками, реже — стрептококками. Не исключена этиологическая роль других бактерий или вирусов. При прогрессировании гнойного воспаления возможны абсцедирование в узле, формирование флегмоны.

Клинические признаки и симптомы

Начальные проявления — плотные болезненные и увеличивающиеся лимфатические узлы различной локализации.

В это период отмечаются повышение температуры тела, нарастание слабости, ограничение движения конечности из-за болей. В анализах крови изменения, типичные для воспалительного процесса.

Клинические рекомендации

При начальных проявлениях наряду с активным лечением основного очага инфекции возможно **консервативное лечение** лимфаденита физиотерапевтическим воздействием на область узлов (УВЧ, кварц), а также повязки с мазями из ПЭГ основе.

При выявлении гнойного очага в области узла показано **оперативное лечение** — хирургическая обработка, тщательное удаление расплавленных гноем тканей, тампонада с мазями на ПЭГ основе.

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 3—5 сут:

Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;

Цефадроксил по 1 г 2 р/сут.

В/в или в/м 3—5 сут:

Цефазолин по 1 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

3—5 сут:

Клиндамицин внутрь по 0,3 г 4 р/сут или в/в, в/м по 0,45—0,6 г 3 р/сут;

Линкомицин внутрь по 0,5 г 3 р/сут или в/в, в/м по 0,6 г 3 р/сут.

Лимфангиит

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Сульфаниламид/аминитрозол

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Макролиды
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Рокситромицин 869
Рулид 871

Нитрофураны
Хинифурил 921

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефалексин 932
Оспексин 845
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779
Цефуроксим аксетил

Другие антибактериальные ЛС
Хлорамфеникол/метилурацил 927
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин 928

Лимфангиит (устаревшие названия: ангиолейцит, лимфангиит, лимфангоит) — острое воспаление лимфатических узлов и сосудов в результате распространения из других очагов инфекции (панариция, фурункула, карбункула, инфицированных ссадин, ран).

Различают **серозный** и **гнойный**, **острый** и **хронический**, **капиллярный** и **стволовой** лимфангиит.

Этиология

В зависимости от источника инфекции острый лимфангиит вызывается чаще всего пиогенным стрептококком или золотистым стафилококком, значительно реже — кишечной палочкой.

Патогенез

При попадании микроорганизмов или их токсинов в межтканевые щели, а затем в лимфатические капилляры в стенке лимфатического сосуда проявляются воспалительные изменения.

При распространении инфекции на регионарные лимфатические узлы развивается лимфаденит.

В зависимости от распространенности воспалительного процесса различают **поверхностный** и **глубокий** лимфангиит.

Клинические признаки и симптомы

Лимфангиит обычно возникает на фоне гнойно-воспалительного процесса. Развитие лимфангиита сопровождается значительным ухудшением общего состояния пациента, повышением температуры тела до 39°С и выше, ознобом. В этот период на конечности появляются ярко-красные болезненные при пальпации тяжи, нарастает отек тканей. Вовлечение в гнойно-воспалительный процесс окружающих тканей может привести к формированию абсцесса, флегмоны, тромбофлебиту, сепсису.

Диагноз устанавливают по клиническим проявлениям заболевания. При выраженном отеке конечности с помощью УЗИ необходимо уточнить вовлеченность в воспалительный процесс глубоких лимфатических сосудов и вен.

Клинические рекомендации

Лечение лимфангиита начинается с тщательной санации основного гнойного очага, иммобилизации конечности, назначения общей и местной антимикробной терапии.

Нетяжелая инфекция

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 3—5 сут:

Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;

Цефадроксил по 1 г 2 р/сут;

Цефалексин по 500 мг 4 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 4 р/сут 3—5 сут:

Клиндамицин по 300 мг .

Внутрь 2 р/сут 3—5 сут:

Кларитромицин по 500 мг;

Рокситромицин по 150 мг;

Цефуроксим аксетил по 500 мг.

Тяжелая инфекция

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 3 р/сут 5—7 сут:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г.

В/в или в/м 5—7 сут:

Клиндамицин по 300—450 мг 3—4 р/сут;

Линкомицин по 600 мг 3 р/сут;

Цефуроксим по 750 мг 3 р/сут.

Местно при инфильтративной форме лимфангиита применяются компрессы на всю конечность с мазями на ПЭГ основе:

Хлорамфеникол/метилурацил;

Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;

Сульфаниламид/аминитрозол;

Хинифурил 0,5%.

Мастит

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Диоксиколь
Сульфаниламид/аминитрозол

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс *761*

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Оксациллин 840
Тикарциллин/клавуланат 901

Фузидины
Фузидиевая кислота 911

Хиноксалины
Диоксидин 750

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефазолин 929
Цефуроксим 946
Аксетин *707*
Кетоцеф *779*
Цефуроксим аксетил

Другие антибактериальные ЛС
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин 928

Мастит — острое гнойное заболевание молочной железы. До 85% случаев заболевание развивается в лактационном послеродовом периоде. В 10—15% случаев мастит встречается у некормящих и в 0,5—1% — у беременных.

Этиология

Из гноя в 96% случаев выделяется золотистый стафилококк в монокультуре, значительно реже — в ассоциации со стрептококками.

Стафилококки, как правило, чувствительны к оксациллину, в редких случаях (сразу после родов) возможны оксациллинорезистентные штаммы.

Патогенез

Входными воротами для инфекции чаще всего становятся трещины соска, возможно интраканаликулярное проникновение во время кормления или сцеживания молока. Нельзя исключать и гематогенный или лимфогенный путь проникновения инфекции из эндогенных источников.

Возникновению мастита способствуют:
- лактостаз;
- сопутствующие заболевания.

Клинические признаки и симптомы

В зависимости от расположения гнойного процесса мастит может быть **интерстициальным, паренхиматозным** и **ретромаммарным**.

Фазы гнойного мастита:
- серозная (начальная);
- острая инфильтративная;
- абсцедирующая;
- флегмонозная;
- гангренозная;
- хроническая инфильтративная.

Серозная фаза мастита начинается остро с появления резкой болезненности во всей железе и ее значительного уплотнения. Температура тела повышается до 39°С.

В **острой инфильтративной фазе** к указанным симптомам присоединяется плотный инфильтрат в одном или нескольких квадрантах железы. Усиливаются симптомы интоксикации, состояние больной значительно ухудшается. Можно обнаружить увеличенные болезненные подмышечные лимфатические узлы.

Абсцедирующая, флегмонозная и **гангренозная фазы** становятся результатом недостаточно активного лечения мастита в серозной или инфильтративной фазе.

Грозным осложнением мастита, нередко приводящим к смерти больной, является развитие сепсиса. В сомнительных случаях с целью уточнения локализации гнойника или выявления дополнительных скоплений гноя показано УЗИ.

Клинические рекомендации

Соблюдение правил гигиены, подготовка сосков, предупреждение трещин и экскориаций сосков в послеродовом периоде. Контроль полного опорожнения железы от молока после кормления, т.е. предупреждение застоя молока в железе. Профилактика мастита предполагает ликвидацию эндогенных источников инфекции (хронического тонзиллита, хронического гайморита, кариозных зубов и т. д.).

В инфильтративной фазе мастита эффективны **физиотерапевтические методы** воздействия на инфильтрат (УФО, УВЧ-терапия, соллюкс).

РФТ серозной и инфильтративной формы

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 5—7 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;
Оксациллин по 1 г 4 р/сут;
Цефадроксил по 1 г 2 р/сут.
3 р/сут 5—7 сут:
Цефуроксим аксетил внутрь по 500 мг 2 р/сут или цефуроксим в/м по 750 мг.
В/м или в/в 5—7 сут:
Цефазолин по 1 г 2 р/сут.

При аллергии к бета-лактамам:
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
5—7 сут:
Клиндамицин внутрь по 300 мг 4 р/сут или в/м по 450 мг 3 р/сут;
Линкомицин внутрь по 500 мг 3 р/сут или в/м по 600 мг 3 р/сут.

Возможно дополнительно применение 2% мази мупироцина на область соска.

Инфекция, вызванная оксациллинорезистентными стафилококками

В/в 7—10 сут:
Ванкомицин по 1 г 2 р/сут.
Внутрь 7—10 сут:
Линезолид по 600 мг 2 р/сут;
Фузидиевая кислота по 1 г 3 р/сут.

При серозной и инфильтративных формах мастита кормление грудью следует продолжить, при абсцедирующей или флегмонозной — прекратить.

РФТ абсцедирующей формы

При **абсцедирующей форме мастита** лечение проводится только в хирургическом стационаре, поскольку необходима радикальная операция под общим обезболиванием. Такая тактика абсолютно показана и при флегмонозной и гангренозной фазах мастита. Недопустимо лечение мастита пункционным методом или с помощью небольших разрезов, т. к. это не позволяет правильно оценить состояние тканей и объем поражения гнойным процессом. Операция должна заканчиваться введением тампонов с мазями на ПЭГ основе:
Диоксидиновая мазь 5%;
Диоксиколь;
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;
Сульфаниламид/аминитрозол.

Антимикробная фармакотерапия
В/в 3 р/сут 7—10 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г;
Линкомицин по 600 мг;
Цефазолин по 1 г +
Метронидазол по 500 мг.

Неэффективная стартовая терапия, гангренозная форма мастита, симптомы сепсиса

В/в 3 р/сут 7—10 сут:
Имипенем по 0,5 г;
Меропенем по 0,5 г;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г.

Нагноившаяся липома

Указатель описаний ЛС

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефуроксим аксетил

Липома — доброкачественная опухоль из жировой ткани. Спина, боковая поверхность грудной клетки вблизи подмышечной впадины и подмышечная впадина являются местами наиболее частого роста липом, хотя липомы встречаются и во внутренних органах.

Этиология

Возбудителями гнойного процесса чаще всего являются стафилококки (*S. aureus, S. epidermidis*).

Патогенез

Частое травмирование подкожных липом (тесная одежда, массаж и пр.) может привести к нагноению.

Микроорганизмы могут проникнуть через поврежденную кожу или эндогенно из других очагов инфекции.

Клинические рекомендации

В связи с высоким риском нагноения показано **оперативное лечение** липомы до развития гнойно-воспалительного процесса. С целью предупреждения рецидива подлежит удалению весь узел вместе с капсулой. Радикальности необходимо придерживаться и в случаях нагноения липомы.

Операцию заканчивают тампонадой с мазями на ПЭГ основе:

Диоксиколъ;
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;
Хинифурил 0,5%.

После ликвидации воспалительного процесса, заполнения раны грануляциями накладывают первично отсроченные или ранние вторичные швы с дренированием. На швы накладывают повязку с 1% повидон-иодом или иодопироном, иодовидоном.

Системная **антимикробная терапия** при своевременном и радикальном хирургическом лечении не требуется.

При невозможности проведения адекватного хирургического лечения

Внутрь 3—5 сут:
Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;
Клиндамицин по 300 мг 4 р/сут;
Цефадроксил по 1 г 2 р/сут;
Цефуроксим аксетил по 500 мг 2 р/сут.

Панариций

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Поливидон-йод
Поливинилпирролидонйод/калия йодид

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Нитрофураны
Хинифурил 921

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*

Хиноксалины
Диоксидин 750

Цефалоспорины
Цефазолин 929

Другие антибактериальные ЛС
Хлорамфеникол/метилурацил 927
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин 928

Панариций — наиболее частое гнойное заболевание кисти в практике амбулаторного врача (25% всех первичных больных, обратившихся к хирургу поликлиники). 18% больных с гнойными заболеваниями пальцев направляются в хирургические стационары.

Этиология

Возбудителями панариция чаще становятся стафилококки, реже — стрептококки, анаэробные кокки. При длительном лечении в стационарных условиях возможно присоединение госпитальной флоры. Панариций стрептококковой этиологии протекает более доброкачественно, чем вызванный стафилококком. При укусах причиной панариция может быть анаэробная микрофлора.

Патогенез

Воротами инфекции обычно являются колотые и резаные раны пальцев, заусенцы, ссадины, царапины, потертости, занозы, открытые переломы, укушенные раны, ожоги.

Всякий панариций в начальной стадии — это флегмона подкожной клетчатки, начинающаяся на ладонной поверхности, обычно в мякоти ногтевой фаланги или на ее тыльной поверхности, в кожных валиках по краям ногтя или под его корнем.

Классификация

В зависимости от места, глубины процесса и поражения анатомических структур различают:

Поверхностные формы:
- кожную;
- подногтевую;
- подкожную;
- паронихию.

Глубокие формы:
- сухожильную;
- суставную;
- костно-суставную;
- костную (острый и хронический панариций — свищевая форма);
- пандактилит.

Клинические признаки и симптомы

Общие симптомы при различных локализациях гнойного процесса:
- гиперемия, отек вокруг входных ворот;

- нарастающая, пульсирующая, лишающая сна боль.

Отечность выявляется на тыльной стороне пальца, т. к. там более подвижная клетчатка, и туда направляется лимфатический отток. При кожном панариции и паронихии покраснение кожи более выражено, чем при глубоких формах панариция.

В ряде случаев местный воспалительный процесс сопровождается лимфангиитом и подмышечным лимфаденитом, значительным ухудшением общего состояния пациента, повышением температуры тела, ознобом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Характерная клиническая картина позволяет в большинстве случаев сразу поставить правильный диагноз. Для исключения вовлечения в гнойный процесс костей и суставов пальца выполняют рентгенологическое исследование. Однако рентгенологически только через 10—14 дней можно обнаружить деструкцию костной ткани, что не является основанием для отсрочки операции.

Клинические рекомендации

Лечение панариция только **оперативное**. Исключение составляет неосложненная паронихия, когда в первые сутки можно ликвидировать воспалительный процесс повязками с мазями на ПЭГ основе, физиотерапевтическими процедурами. При других формах панариция выжидательная, консервативная тактика чаще всего приводит к распространению гнойного процесса на другие отделы кисти, предплечье, формированию костного или костно-суставного панариция. В результате неправильного лечения панариция возможно развитие сепсиса. Большое значение имеет оперативный доступ, позволяющий достаточно полно удалить некротические ткани, оценить состояние тканей в глубине раны, степень распространения гноя по сухожилиям, установить дренаж в наиболее функционально выгодном месте.

Можно считать необоснованным применение устаревших антисептиков и ЛС для местного лечения панариция (линимент по А.В. Вишневскому, ихтиоловая мазь, гипертонический раствор хлорида натрия, раствор фурацилина и др.), поскольку в последние 15—20 лет в клиническую практику внедрены более эффективные ЛС:

Внутрь 3—5 сут:
- *Амоксициллин/клавуланат по 625 мг 3 р/сут;*
- *Клиндамицин по 300 мг 3—4 р/сут;*
- *Линкомицин по 500 мг 3 р/сут.*

В/м 3—5 сут:
- *Цефазолин по 1 г 2 р/сут.*

Мази на ПЭГ основе:
- *Поливинилпирролидонйод/калия йодид;*
- *Хлорамфеникол/метилурацил;*
- *Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;*
- *Хинифурил мазь 0,5%.*

Антисептики:
- *Диоксидин 1%;*
- *Поливинилпирролидонйод/калия йодид;*
- *Поливидон-йод.*

Парапроктит

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Антисептики и раневые покрытия
Диоксиколь
Сульфаниламид/Аминитрозол

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Сульфаниламиды
Мафенид

Хиноксалины
Диоксидин 750

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Цефалоспорины
Цефоперазон/сульбактам 939
Сульперазон 885
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849

Парапроктит — гнойное воспаление клетчатки вокруг прямой кишки при проникновении инфекции в параректальную клетчатку из просвета прямой кишки.

Классификация

В России принята относительно простая и удобная в практическом отношении классификация парапроктита:

- по этиологическому признаку — **банальный, специфический** и **посттравматический**;
- по активности воспалительного процесса — **острый, инфильтративный** и **хронический** (свищи прямой кишки);
- по локализации гнойников, инфильтратов, затеков — **подкожный, подслизистый, ишиоректальный, пельвиоректальный, ретроректальный**;
- по расположению внутреннего отверстия свища — **передний, задний, боковой**;
- по отношению свищевого хода к волокнам сфинктера — **интрасфинктерный** (подкожно-подслизистый), **транссфинктерный**, **экстрасфинктерный** (I—IV степени сложности).

Этиология

Заболевание вызывает смешанная микрофлора. Часто выделяются *E. coli*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, не исключена роль анаэробной микрофлоры.

При преобладании анаэробных микроорганизмов могут развиться газовая флегмона клетчатки таза, гнилостный парапроктит с исходом в анаэробный сепсис.

Патогенез

Возбудители могут попасть в параректальную клетчатку через трещины, расчесы, из фурункулов, очагов пиодермии вокруг анального отверстия.

Проникновение микроорганизмов возможно при повреждении слизистой оболочки прямой кишки (клизмы, огнестрельные ранения, переломы костей таза), из воспаленных геморроидальных узлов, из хронических трещин слизистой оболочки ануса.

Парапроктит является довольно частым осложнением неспецифического язвенного колита и прямокишечной формы болезни Крона.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание начинается остро, с появления интенсивных болей в области прямой кишки, повышения температуры тела. Из-за болей нарушаются дефекация, мочеиспускание.

Сбоку от анального отверстия формируется плотный инфильтрат с выраженной гиперемией кожи. Впоследствии кожа над инфильтратом приобретает синюшный оттенок и истончается. Возможен самостоятельный прорыв наружу большого количества зловонного гноя.

Больные при этом отмечают некоторое облегчение, температура тела снижается, но впоследствии вновь нарастает интоксикация и клинически выявляется распространение гнойного процесса.

Многообразие начальных клинических проявлений парапроктита обусловлено локализацией воспалительного процесса.

Клинические рекомендации

Лечение только **оперативное**, в стационарных условиях, под общим обезболиванием.

Все современные методы хирургического лечения парапроктита направлены на ликвидацию острого гнойно-некротического процесса и предупреждение формирования свищей прямой кишки.

После вскрытия гнойного очага, удаления некротических тканей, обработки 3% раствором перекиси водорода операционную рану рыхло тампонируют с мазями на ПЭГ основе. В связи с участием анаэробных микроорганизмов в этиологии парапроктита необходимо использовать:

Мафенида ацетата мазь 10%;

Мази, содержащие диоксидин (5% диоксидиновая мазь, диоксиколь);

Мази, содержащие нитазол (нитацид, стрептонитол).

Для санации прямой кишки и обработки множественных гнойных свищей показан пенообразующий аэрозоль (нитазол).

Местное лечение парапроктита с использованием линимента по А.В. Вишневскому, ихтиоловой мази, 10% раствора хлорида натрия **нецелесообразно**.

После ликвидации острого воспалительного процесса показано введение в прямую кишку тампонов с маслом милиацил.

Высокий риск распространения гнойного процесса на близлежащие ткани и генерализации инфекции требует назначения антимикробных ЛС до хирургического лечения, сразу после установления диагноза, и продолжать их применение в течение нескольких дней после операции.

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 3 р/сут 7—10 сут:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г

Цефотаксим по 2 г (или цефтриаксон 1—2 г 1 р/сут) +

Метронидазол по 500 мг.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 7—10 сут:

Клиндамицин по 600 мг 4 р/сут +

Гентамицин 5 мг/кг 1 р/сут;

Цефоперазон/сульбактам по 2 г 2 р/сут;

Моксифлоксацин по 400 мг 2 р/сут +

Метронидазол по 500 мг 3 р/сут

Своевременно выполненная операция, целенаправленная общая и местная антимикробная терапия в настоящее время в большинстве случаев позволяют улучшить прогноз, быстро ликвидировать острый гнойный процесс и предупредить осложнения заболевания.

Пролежни

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Диоксиколь
Мирамистин/Ультрализин
Поливидон-йод
Поливинилпирролидонйод/калия йодид
Сульфаниламид/аминитрозол

Карбапенемы
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Ампициллин/сульбактам 717
Тикарциллин/клавуланат 901

Сульфаниламиды
Мафенид

Хиноксалины
Диоксидин 750

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим *810*
Цефоперазон/сульбактам 939
Сульперазон *885*
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтазидим 942

Другие ЛС
Протеаза С/Гентамицин/Эритромицин 964

Пролежни — дистрофические или язвенно-некротические изменения тканей, возникающие у лежачих, ослабленных больных на местах, подвергающихся систематическому давлению.

Этиология

Возбудителями тяжелых гнойных процессов в области пролежней экзогенного происхождения бывают, как правило, госпитальные штаммы аэробных и анаэробных микроорганизмов:

- грамположительные — *S. aureus, S. pyogenes, Enterococcus spp.*;
- грамотрицательные — *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa*;
- анаэробные — *Bacteroides spp.*

Инфекция может проникнуть с кожи пациента при недостаточном соблюдении правил личной гигиены, а также гигиены постельных принадлежностей, рук медперсонала и т. д.

Патогенез

Воздействуют два основных фактора — **глубокие трофические расстройства** и **длительное сдавление мягких тканей**.

Экзогенные пролежни нередко возникают даже у неослабленных пациентов. Например, пролежни могут формироваться под гипсовой повязкой, при сдавлении тканей шиной, фрагментами дистракционного аппарата наружного остеосинтеза, протезом, корсетом. Нередко пролежни возникают в области длительно стоящих трахеостомических трубок, сосудистых катетеров, зубных протезов.

В каждом подобном случае "безобидная" стадия циркуляторных нарушений может перейти в стадию некротических изменений с последующим интенсивным нагноением.

Клинические признаки и симптомы

В области местного сдавления сначала появляются бледность и незначительная отечность тканей без болезненности. Кожные покровы очень быстро приобретают синюшный оттенок, на коже появляется множество пузырьков с геморрагической жидкостью.

Затем происходят нагноение тканей, формирование глубокого некроза, поражающего не только кожу и подкожную клетчатку, но и поверхностные фасции, мышцы, костные структуры. Очень часто некротический процесс идет не сверху вниз, а наоборот — снизу вверх. Иногда пролежни долго пытаются лечить смазыванием поврежденной кожи раствором перманганата калия. В этом случае сверху формируется плотный "панцирь", создающий благоприятные парниковые условия для размножения анаэробной флоры в глубине тканей.

Клинические рекомендации

Успех лечения пролежней в самом начале предопределен **профилактическими мероприятиями**, направленными на предупреждение как формирования новых пролежней, так и их нагноения.

Прежде всего, необходимо устранять постоянное давление на определенные точки тела путем многократного переворачивания пациента. Его необходимо укладывать на абсолютно ровную жестковатую поверхность, покрытую тщательно расправленными простынями.

Не следует подкладывать клеенки, резиновые надувные круги, т. к. все это вызывает сдавление тканей, нарушает микроциркуляцию.

Хороший клинический эффект достигается при использовании специальных противопролежневых матрасов.

Кожные покровы крестца и копчика, лопаток, позвоночника, локтей, пяток, области бугров пяточных костей, наружного затылочного выступа, области лодыжек, мыщелков большого и малого вертелов (проблемные точки пациента) ежедневно обрабатывают камфорным спиртом.

Гиперемированные участки обрабатывают следующими растворами иодофоров, хорошо проникающими через кожу в подкожную клетчатку и подавляющими рост патогенных микроорганизмов в глубине тканей:

2 р/сут:

Поливинилпирролидонйод/калия йодид;
Поливидон-йод;
Моксифлоксацин.

При отсутствии клинических признаков сепсиса

4 р/сут 5—10 сут:

Ампициллин/сульбактам в/в по 1,5 г;

3 р/сут 5—10 сут:

Амоксициллин/клавуланат сначала в/в по 1,2 г, затем внутрь по 625 мг;
Тикарциллин/клавуланат в/в по 3,2 г;
Цефотаксим в/в по 2 г +
Метронидазол в/в или внутрь по 500 мг.

При развитии сепсиса

В/в 3 р/сут 7—14 сут:

Имипенем по 0,5 г;
Меропенем по 0,5 г;
Цефепим по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол по 0,5 г.

В/в 2 р/сут 7—14 сут:

Цефоперазон/сульбактам по 2 г;

7—14 сут:

Цефтазидим по 1—2 г 3 р/сут +
Метронидазол внутрь по 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин в/в по 400 мг 2—3 р/сут, затем внутрь по 750 мг 2 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут.

Для **местного лечения** пролежней необходимо использовать мази с высокой осмотической активностью, широким антимикробным спектром, направленным как на аэробные, так и на анаэробные микроорганизмы:

Диоксидиновая мазь 5%;
Диоксиколь мазь;
Поливинилпирролидонйод/калия йодид;
Поливидон-йод;
Мафенида ацетата мазь 10%;
Нитацид мазь.

При обнаружении трудноотделяемых некротических тканей показано использование повязок с ферментными мазями:

Мирамистин/ультрализин;
Протегентин.

Применение мазей, кремов на жировой основе (солкосериловая мазь, метилурациловая мазь 10%, линимент по А.В. Вишневскому, синтомициновая, стрептоцидовая, эритромициновая мази) не оправдано, т. к. все эти ЛС не соответствуют требованиям лечения первой фазы раневого процесса.

После отторжения некротических тканей для ускорения заполнения дефекта грануляциями полости пролежня необходимо использовать современные ЛС, усиливающие регенераторный процесс:

Мази с невысокой осмотической активностью (сульфаниламид/аминитрозол, диоксидин/метилурацил) — раневые покрытия (альгимаф, гентамицин, фуразидин на коллагеновой основе, хитозан/фуразидин/анилокаин);

Пенообразующие аэрозоли (гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин, гентазоль, нитазол);

Масла (мелиацил).

После проведения комплекса общеукрепляющей терапии показано оперативное лечение — пластика раны либо местными тканями, либо свободным перфорированным лоскутом.

Рожа

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Поливидон-йод
Поливинилпирролидонйод/калия йодид

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Рокситромицин 869
Рулид 871
Эритромицин 964

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Бензатин бензилпенициллин 730
Ретарпен 860
Бензилпенициллин 730
Прокаин пенициллин G 3 мега 857
Тикарциллин/клавуланат
Феноксиметилпенициллин 903
Оспен 845

Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим 810
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849

Рожа — острое циклическое инфекционное заболевание, вызванное экзогенным инфицированием бета-гемолитическим стрептококком группы А (S. pyogenes). В редких случаях встречаются стрептококки групп B, C, D. Возможна этиологическая роль S. aureus.

Эпидемиология

Заболеваемость рожей составляет 1,4:10 000 — 2,2:10 000 взрослого населения и 1:10 000 — 2:10 000 детского населения. Женщины болеют чаще мужчин. Наиболее подвержены роже люди в возрасте старше 40 лет. Заболевание имеет летне-осеннюю сезонность.

Патогенез

Входные ворота инфекции при роже:
- микротравмы;
- эпидермофития;
- трофические язвы.

Возможны эндогенные пути инфицирования.

Рецидивы рожи зависят от следующих провоцирующих факторов:
- микротравмы (31%);
- ангины, ОРЗ, хронический отит (21%);
- обострение микозов (15%);
- гнойные процессы на коже (20%);
- переохлаждение (6%);
- переутомление (2%);
- другие (4%).

Большое значение для сенсибилизации имеют хронические заболевания (сахарный диабет, микозы, экземы, первичная слоновость, хроническая венозная недостаточность и др.).

Этиология

По современным представлениям, возбудителем рожи является *S. pyogenes* (пиогенный стрептококк), относящийся к бета-гемолитическим стрептококкам группы А. Возбудитель способен продуцировать стрептолизины (O и S) не только с кардиотоксическими свойствами, но и с токсическим воздействием на эритроциты, лейкоциты, макрофаги и другие клетки. Это в свою очередь способствует повреждению клеточных мембран, лизосом и высвобождению биологически активных веществ, например гистамина.

Кроме стрептолизинов, патогенные стрептококки продуцируют ферменты гиалуронидазу, стрептокиназу, протеазу, фосфатазу и стрептодорназу В, которые по механизму действия относятся к деполимеразам. Они способны расщеплять гиалуроновую кислоту и усиливать процессы фибринолиза в организме (геморрагические формы рожи).

Стрептококк группы А выявляется приблизительно в 91% случаев неосложненной рожи. При осложненных формах выделяют, как правило, стафилококк, синегнойную палочку и анаэробную микрофлору (*Bacteroides spp.*). Стрептококк выделяется лишь в 8—12% таких случаев.

Различие состава микроорганизмов во многом предопределяет тактику общей и местной антимикробной терапии.

Клинические признаки и симптомы

Клинические диагностические критерии:
- острое начало заболевания с выраженными симптомами интоксикации (93%);
- головная боль (96,2%);
- общая слабость (85,6%);
- озноб (78,5%);
- рвота, тошнота (26—34,8%);
- лихорадка с быстрым повышением температуры до 39°С и выше (100%);
- опережающее развитие симптомов интоксикации и лихорадки (за несколько часов и даже за 1—2 сут) до местных проявлений болезни (62%);
- воспалительный процесс чаще на нижних конечностях (60—70%), на лице (20—30%), на верхних конечностях (4—7%);
- региональный лимфаденит (70%);
- отсутствие выраженных болей в очаге воспаления в покое.

В соответствии с современной клинической классификацией по характеру местных проявлений различают следующие формы рожи:
- эритематозная;
- эритематозно-буллезная;
- эритематозно-геморрагическая;
- буллезно-геморрагическая.

По местным проявлениям случаи с присоединившейся флегмоной (так называемая флегмонозная рожа), а также случаи с развитием некроза кожи ("некротическая", или "гангренозная" рожа) инфекционисты рассматривают как осложнения болезни, а хирурги используют термин "**буллезно-некротическая форма рожи**".

В стационарах наиболее часто встречается эритематозно-геморрагическая рожа (48,8%), буллезно-геморрагическая (46%) и эритематозная (только 5,2% случаев). Очевидно, эритематозную рожу чаще лечат в домашних условиях.

Клинические рекомендации

Лечение рожи комплексное, с учетом формы заболевания, рецидивности, выраженности интоксикации, а также возраста пациента.

Большинству пациентов с рожистыми заболеваниями показано лечение в стационарных условиях. Это относится в первую очередь к пациентам с эритематозно-буллезной, эритематозно-геморрагической и буллезно-геморрагической рожей, а также к детям и пациентам пожилого возраста.

РФТ неосложненной рожи

ЛС выбора (схемы лечения):
В/м:
Бензатинпенициллин 2,4 млн ЕД 1 р/2 нед;
4 р/сут 10—14 сут:
Бензилпенициллин в/м или в/в по 1—2 млн ЕД;
Феноксиметилпенициллин внутрь по 0,5 г.

При аллергии к бета-лактамам:
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 10—14 сут:
Азитромицин 250 мг 1 р/сут;
Кларитромицин по 250 мг 2 р/сут;
Клиндамицин по 300 мг 3—4 р/сут;
Рокситромицин по 150 мг 2 р/сут;
Эритромицин по 250 мг 4 р/сут.
10—14 сут:
Линкомицин внутрь или в/в, в/м по 600 мг 3 р/сут.

РФТ тяжелой или осложненной рожи

3 р/сут 14 сут и более:

Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г или внутрь по 625 мг;

Тикарциллин/клавуланат в/в по 3,2 г;

Цефотаксим в/в по 1 г ± метронидазол по 500 мг.

14 сут и более:

Цефепим в/в по 1 г 2 р/сут ±

Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;

Цефтриаксон в/в 1 г 1 р/сут ±

Метронидазол 500 мг 3 р/сут.

Местно:

Поливидон-йод;

Поливинилпирролидонйод.

При буллезно-некротической форме рожи часто образуются обширные дефекты кожного покрова, и создается опасность генерализации инфекции. С лечебной и профилактической целью делают перевязки с мазями на ПЭГ основе.

Не утратили значения различные физиотерапевтические методы, хотя достоверных данных об их влиянии на инфекцию нет. К ним относятся УФО, аппликации озокерита, парафиновые аппликации, лазеротерапия.

После лечения булезно-некротической рожи часто остаются различной величины дефекты кожи. Для ускорения эпителизации целесообразно продолжить лечение под повязками с маслами (милиацил), пенообразующими аэрозолями (диоксизоль, гентазоль) и раневыми покрытиями (альгимаф, гентацикол).

Флегмона

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Диоксиколь
Мирамистин
Мирамистин/Ультрализин
Поливидон-йод
Поливинилпирролидонйод/калия йодид
Сульфаниламид/Аминитрозол

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Ампициллин/сульбактам 717
Тикарциллин/клавуланат 901

Хиноксалины
Диоксидин 750

Хинолоны и фторхинолоны
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*
Пефлоксацин 850
Абактал *699*
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефоперазон 938
Медоцеф *814*
Цефобид *937*
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтазидим 942

Другие антибактериальные ЛС местного действия
Хлорамфеникол/Метилурацил 927
Хлорамфеникол/Сульфадиметоксин/Метилурацил/Тримекаин 928

Другие ЛС
Протеаза С/Гентамицин/Эритромицин 964

Флегмона — острое разлитое гнойное воспаление жировой клетчатки, не склонное к отграничению.

Флегмона имеет тенденцию к распространению и чаще всего возникает в результате неправильного введения ЛС или нарушения асептики.

Параартикулярные флегмоны развиваются после внутрисуставного введения гормональных или обезболивающих препаратов. Флегмона может сформироваться при экстравазальном попадании ЛС.

Запоздалая диагностика таких осложнений может привести к развитию обширных гнойных процессов с тенденцией к генерализации инфекции, формированием гнойных очагов во внутренних органах (в сердце, легких, почках).

Процент тяжелых последствий флегмон практически одинаков и в хирургических стационарах, и в амбулаторно-поликлинических учреждениях — 15,2 и 15,6% соответственно.

Этиология

Наиболее часто из гнойных очагов выделяются *S. aureus* и *S. epidermidis* (48,8 и 11,5% соответственно), а также неклостридиальная анаэробная микрофлора (16,3%).

Патогенез

Флегмоны вызывают микроорганизмы, попадающие в клетчатку с рук медперсонала, с инструментов, с поверхности недостаточно хорошо обработанной антисептиками кожи при медицинских манипуляциях. Кроме того, не исключается гематогенный, лимфогенный путь или проникновение микроорганизмов из соседнего гнойного очага.

Флегмона может сформироваться как самостоятельное заболевание, но иногда становится результатом прогрессирования другого гнойного процесса, например карбункула.

Различают **серозную**, **гнойную**, **гнойно-геморрагическую** и **гнилостную** формы флегмоны. В зависимости от локализации и степени вовлечения тканей в гнойный процесс воспаление околопочечной клетчатки называют **паранефритом**, околопрямокишечной клетчатки — **парапроктитом**, околокишечной клетчатки — **параколитом**.

Клинические признаки и симптомы

Обычно флегмона формируется в подкожной клетчатке как наиболее подверженной травмам и инфицированию, но может образоваться и в мышцах, в забрюшинной клетчатке, вызывая некроз и расплавление тканей. Клинически это сопровождается значительным ухудшением состояния пациента, нарастанием клинических проявлений интоксикации. Повышается температура тела, возникают ознобы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Обычно диагностика флегмоны не представляет особых трудностей, т. к. клинические проявления типичны для местного острого воспалительного процесса — резко болезненная локальная припухлость в виде плотного инфильтрата с покраснением кожи над ним.

В сомнительных случаях показана диагностическая пункция толстой иглой в центре инфильтрата. Этот прием более ценен при обследовании пораженной области с помощью ультразвуковой аппаратуры.

На гнойный процесс могут указать и характерные изменения крови (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево).

Глубокие субфасциальные и межуточные флегмоны распространяются по анатомическим образованиям и фасциям. Местные воспалительные изменения часто бывает сложно оценить объективно. Для решения диагностических задач в этих случаях необходимы инструментальные методы исследования (рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование), которые позволяют визуализировать очаг поражения.

Клинические рекомендации

При тяжелом течении, прогрессировании флегмоны показана госпитализация в хирургический стационар для экстренного **оперативного лечения**.

Цель госпитализации:

- проведение комплексной терапии, направленной на предупреждение генерализации инфекции;
- радикальное оперативное вмешательство под адекватным обезболиванием;
- тщательная санация полости флегмоны.

Дренирование послеоперационной раны перчаточной резиной или марлевым тампоном с гипертоническим раствором хлорида натрия в подобной клинической ситуации недопустимо ввиду неэффективности. Заполнение полости флегмоны растворами с антибиотиками также нерационально, поскольку быстро нарастает устойчивость к антибиотикам, а клиническая эффективность такого лечения сомнительна.

При флегмонах на плече и на голени в результате высокого внутритканевого давления в замкнутом фасциальном пространстве возможно поражение нервов вследствие сдавления. В этих случаях показана фасциотомия для декомпрессии фасциального ложа.

При флегмонах необходима экстренная операция, поэтому антимикробную терапию в первые 2—3 сут назначают эмпирически, а в последующем корректируют лечение в соответствии с данными бактериологического исследования материала из гнойного очага и чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным ЛС.

РФТ локального гнойного процесса

3 р/сут 3—5 сут:
Амоксициллин/клавуланат внутрь по 625 мг или в/в по 1,2 г.
В/в, в/м 3—5 сут:
Ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 р/сут;
Цефотаксим по 2 г 3—4 р/сут.

РФТ осложненного течения флегмоны

В/в 5—10 сут:
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут (после — внутрь в той же дозе) ±
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Пефлоксацин по 400мг 2 р/сут (после —

внутрь в той же дозе) ±
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 400 мг 2 р/сут (после — внутрь по 750 мг 2 р/сут) ±
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

При неэффективности лечения и прогрессировании гнойно-воспалительного процесса:

В/в 3 р/сут:
Имипенем 0,5 г;
Меропенем 0,5 г.

При выявлении *P. aeruginosa* целесообразно присоединение к фторхинолонам аминогликозидов с учетом чувствительности или назначение антипсевдомонадных цефалоспоринов:

В/в 3 р/сут:
Цефоперазон 2 г;
Цефтазидим 2 г.

Местная терапия

Тампонада послеоперационной раны с мазями на ПЭГ основе.

При процессе, вызванном аэробными грамположительными или грамотрицательными микроорганизмами:

Диоксиколь;
Поливинилпирролидонйод/калия йодид;
Хлорамфеникол/метилурацил;
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;
Повидон-йод мазь.

При процессе, вызванном неклостридиальной анаэробной инфекцией:

Диоксидиновая мазь 5%;
Сульфаниламид/аминитрозол мазь;
Стрептонитол мазь.

Антисептики:

Диоксидин 1%;
Поливинилпирролидонйод/калия йодид;
Поливидон-йод;
Мирамистин 0,01%;
Поливидон-йод.

При своевременном оперативном вмешательстве, дополненном адекватной общей и местной антимикробной терапией, исход заболевания благоприятный.

С целью усиления лизиса некротических тканей целесообразно использовать следующие мази с ферментами:

Мирамистин/ультрализин мазь;
Протеаза С/гентамицин/эритромицин мазь.

После ликвидации острого гнойного процесса, заполнения раны грануляциями необходима пластика раны местными тканями, что значительно сокращает сроки нахождения пациента в стационаре, предупреждает реинфицирование госпитальной флорой.

Фурункулы, карбункулы

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Диоксиколь
Поливинилпирролидонйод/калия йодид

Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805

Нитрофураны
Хинифурил 921

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Оксациллин 840

Цефалоспорины
Цефазолин 929

Другие антибактериальные ЛС местного действия
Хлорамфеникол/Метилурацил 927
Хлорамфеникол/Сульфадиметоксин/Метилурацил/Тримекаин 928

Фурункул — острое гнойное заболевание, связанное с развитием инфекции в выводных протоках сальных желез и волосяных мешочков.

Карбункул — слияние нескольких фурункулов.

Этиология

В большинстве случаев возбудителем заболеваний является *S. aureus.*

Патогенез

Инфекционный процесс может развиваться вследствие:
- нарушения гигиенического режима;
- постоянных микротравм кожи;
- частого загрязнения кожи веществами, закупоривающими выводные протоки сальных желез;
- истощения, авитаминоза, снижения иммунитета в результате как основного заболевания, так и терапии цитостатиками, лучевой терапии;
- повышенной потливости.

Наиболее частая локализация фурункулов — лицо, шея, спина, ягодицы, предплечья.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание часто начинается с появления на коже болезненного узелка с серозно-гнойным содержимым. Зона гиперемии и отека тканей вокруг узелка постепенно увеличивается. Кожа в центре узелка истончается, выделяется гной вместе с фрагментом плотных тканей — "стержнем" фурункула.

Течение карбункула всегда более тяжелое и включает в себя выраженный болевой синдром, нарастающую интоксикацию. Стремительность развития заболевания требует срочной госпитализации пациента в хирургический стационар.

Особую опасность представляют фурункулы и карбункулы верхней части лица из-за возможного распространения инфекции по венам в мозг.

Клинические рекомендации

Фурункул, карбункул в начальной стадии можно лечить **консервативными методами**. Путем частого туширования воспалительного процесса 5% спиртовой настойкой иода можно добиться асептического некроза "головки" фурункула.

В начальной фазе заболевания можно использовать УФО в субэритемных и эритемных дозах.

В случае формирования воспалительного процесса кожи и подкожной клетчатки целесообразны повязки с мазями на ПЭГ основе:

Диоксиколь;

Поливинилпирролидонйод/калия йодид;

Хлорамфеникол/метилурацил;

Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;

Хинифурил мазь 0,5%.

При легком течении системная антимикробная терапия нецелесообразна. Возможно местное применение мази мупироцина 2%.

При локализации фурункула/карбункула на лице или генерализации инфекции системные антибиотики обязательны:

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 5—7 сут:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;

Оксациллин по 2 г 4 р/сут.

В/в или в/м 5—7 сут:

Цефазолин по 1 г 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/м или внутрь 5—7 сут:

Клиндамицин по 300—600 мг 4 р/сут.

В/в или в/м 5—7 сут:

Линкомицин по 600 мг 3 р/сут.

Эризипелоид

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Диоксиколь
Поливинилпирролидонйод/калия йодид

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Пенициллины
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефазолин 929

Другие антибактериальные ЛС
Хлорамфеникол/метилурацил 927
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин 928

Эризипелоид (синонимы: рожа свиней, эритема ползучая) — инфекционная болезнь из группы бактериальных зоонозов.

Этиология, патогенез

Заболевание вызывается грамположительной бактерией *Erysipelothrix rhusiopathiae*, проникающей в организм человека через поврежденную кожу (чаще кистей).

Заболеванию больше всего подвержены лица, занятые забоем и обработкой туш скота и птицы, а также переработкой рыбы.

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период длится от нескольких часов до 3—5 сут. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до 39°С, появления болей в суставах.

В области входных ворот (резаная, колотая рана, ссадина) возникает интенсивно зудящая и расширяющаяся эритема с побледнением в центре, припухлостью и болезненностью. При генерализации инфекции могут развиваться артриты.

В зависимости от клинических проявлений различают следующие формы эризипелоида:
- кожную;
- кожно-суставную;
- ангинозную;
- кишечную;
- генерализованную.

Длительность острого периода — до 20 сут. Заболевание нередко переходит в хроническую рецидивирующую форму.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании клинических данных и тщательно собранного анамнеза заболевания.

Лабораторные исследования включают:
- выявление возбудителя в раневом экссудате;
- реакцию агглютинации и пассивной гемагглютинации;
- аллергические пробы.

Клинические рекомендации

Прежде всего, необходима защита рук от профессиональных травм, особенно при обработке рыбы, мяса.

Рану необходимо обработать 3% раствором перекиси водорода, а затем наложить повязку с 1% раствором повидон-иода (1% иодопирон, иодовидон). Иммобилизация конечности по показаниям.

ЛС выбора (схемы лечения):

В/м 10 сут:

Бензилпенициллин по 1 млн ЕД 4 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 3 р/сут 10 сут:

Имипенем/циластатин по 0,5 г;

Клиндамицин по 450—600 мг;

Меропенем по 0,5 г;

Цефазолин по 1 г.

В/в 2 р/сут 10 сут:

Моксифлоксацин по 200 мг.

При развитии эндокардита

В/в 3—4 нед:

Бензилпенициллин по 3 млн ЕД 6 р/сут

В начальной фазе заболевания показано УФО в субэритемных и эритемных дозах.

При развитии гнойного процесса, лимфангиита накладывают на всю пораженную конечность повязку с мазями на ПЭГ основе:

Диоксиколь;

Поливинилпирролидонйод/калия йодид;

Хлорамфеникол/метилурацил;

Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин.

При своевременном лечении прогноз благоприятный.

Инфекционные осложнения укусов человеком и животными

Указатель описаний ЛС

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813

Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Тетрациклины
Доксициклин 754

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Этиология

Возбудителями инфекций являются различные аэробные и анаэробные микроорганизмы, как правило, в ассоциации: *S. viridans*, *Streptococcus spp.*, *S. aureus, Staphylococcus spp., E.corrodens, Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., P. multocida* (кошки, собаки), *Fusobacterium spp.* (собаки), *Capnocytophaga* (собаки), *Streptobacillus moniliformis* (крысы), *Pseudomonas spp.* (змеи).

Клинические рекомендации

Необходима **местная хирургическая обработка** раны.

- Профилактика столбняка.
- При укусе собаки — мероприятия по профилактике бешенства.

Антимикробная терапия показана во всех случаях после укуса в возможно более ранние сроки для профилактики инфекционных осложнений и обязательна при укусах в области головы/шеи.

ЛС выбора (схема лечения):

3 р/сут 5 сут:

Амоксициллин/клавуланат внутрь по 625 мг или в/в по 1,2 г.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

После укуса кошки

Внутрь 5 сут:

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут.

После укуса собаки

Детям:

В/м или внутрь 5 сут:

Клиндамицин по 5 мг/кг 3 р/сут +
Ко-тримоксазол внутрь по 4 мг/кг (по триметоприму) 2 р/сут.

Взрослым:

Внутрь 5 сут:

Клиндамицин по 300 мг 4 р/сут +
Моксифлоксацин по 500 мг 2 р/сут или офлоксацин по 400 мг 2 р/сут.

После укуса крысы

Внутрь 5 сут:

Доксициклин по 100 мг 2 р/сут.

После укуса человеком

Внутрь 5 сут:

Клиндамицин по 300 мг 4 р/сут;
Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут;
Моксифлоксацин по 500 мг 2 р/сут.

Раневые инфекции

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Амикацин 708
Гентамицин 742
Нетилмицин 832
Антисептики и раневые покрытия
Альгинат/фуразидин/анилокаин
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин
Диоксиколь
Мафенид
Мирамистин
Мирамистин/ультрализин
Поливидон-йод
Поливидон-йод/ПАВ
Поливинилпирролидонйод/калия йодид
Поливинилпирролидонйод/калия йодид/ПАВ
Сульфаниламид/аминитрозол
Фуразидин 915
Фурацилин/альгинат натрия/глюконат кальция
Хитозан/фуразидин/анилокаин
Шиконин
Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Линкозамиды
Клиндамицин 789
Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин/сульбактам
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901
Сульфаниламиды
Мафенид
Фузидины
Фузидиевая кислота 911
Хиноксалины
Диоксидин 750
Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефепим 935
Максипим 810
Цефоперазон/сульбактам
Сульперазон 885
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779
Другие антибактериальные ЛС
Аминитрозол
Хлорамфеникол/метилурацил 927
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/Метилурацил/тримекаин 928

Раневая инфекция — инфекционный процесс, возникший в ране вследствие инвазии условно-патогенной микрофлоры при недостаточности защитных реакций поврежденных тканей или организма в целом.

Проблема раневой инфекции в последние годы стала чрезвычайно актуальной. Возросло число инфекционных осложнений операционных ран с исходом в сепсис. Среди всех хирургических больных раневая инфекция встречается у 35—45%. Гнойные осложнения после аппендэктомий развиваются в 13,9—58,7%, после холецистэктомии в 7,8—32%, после грыжесечений в 7,8—28,3%. Гнойно-септические осложнения в гинекологических стационарах встречаются в 13,7—46%, у ортопедических больных — в 20,7—20,8% случаев. После операций у больных кардиохирургического профиля раневая инфекция, бактериемия развиваются в 13,5%, и летальность в этой группе достигает 19%.

Классификация

Раневые инфекции подразделяют на:

- **неспецифические** (гнойная, анаэробная, гнилостная);
- **специфические** (дифтерия раны, раневая скарлатина).

По клинико-патологическим особенностям выделяют следующие формы раневой инфекции:

- гнойные посттравматические раны мягких тканей (с повреждением или без повреждения костей, при синдроме длительного раздавливания);
- послеоперационные гнойные раны мягких тканей (флегмоны передней брюшной стенки после аппендэктомии, перитонита, операций на кишечнике, после пластических реконструктивных операций и др.);
- хронические гнойные заболевания мягких тканей ("диабетическая стопа", гангрены, фурункулез, трофические язвы различного происхождения, пролежни и пр.).
- послеоперационный или посттравматический остеомиелит с гнойными ранами мягких тканей;
- хирургический сепсис.

Этиология и эпидемиология

Одновременно с увеличением бактериальных инфекций, вызванных различными грамположительными и грамотрицательными бактериями, возрастает частота инфицирования грибами рода *Candida* и аспергиллами вследствие широкого использования антимикробных,

кортикостероидных, цитостатических ЛС. Инфекционные осложнения могут развиваться не только в самой послеоперационной ране, но одновременно и в легких, мочевой системе, печени, костях. Внеоперационная локализация инфекционных осложнений может стать причиной летального исхода. Так, например, летальность при пневмонии, вызванной *P. aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*, достигает 70%.

Причины возрастания частоты и тяжести гнойной инфекции:
- увеличение объема оперативных вмешательств;
- широкое использование методов инструментального обследования и лечения (внутрисосудистые и мочевые катетеры, интубационные и трахеостомические трубки);
- отсутствие должного контроля динамики антибиотикорезистентности.

Ведущие возбудители раневой инфекции:
- стафилококки (*S. aureus, S. epidermidis*);
- гемолитические и негемолитические стрептококки;
- представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Proteus spp., Providencia spp.*);
- неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.*).
- облигатные неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., F. nucleatum, P. melaninogenicus*).

Общие принципы фармакотерапии

Независимо от происхождения раневого процесса, видового состава микрофлоры ран **основным методом лечения является хирургическое**, направленное на устранение дефекта тканей, предупреждение нагноения или активное комплексное воздействие на гнойный процесс. Хирургическая тактика включает:
- широкое рассечение тканей гнойного очага, вскрытие всех карманов и затеков, иссечение нежизнеспособных тканей, удаление инородных тел;
- использование дополнительных методов обработки раны;
- дренирование послеоперационной раны с последующим ее промыванием антисептиками;
- лечение послеоперационных ран под повязкой с препаратами для 1 или 2 фазы раневого процесса;
- лечение ран в условиях абактериальной среды;
- раннее закрытие раны с помощью наложения швов или кожной пластики.

Между хирургической обработкой "свежей" и гнойной раны есть некоторые различия, т.к. обработка последней производится при уже развившейся инфекции с целью лечения, а не профилактики.

Исход заболевания во многом предопределяется не только своевременностью активного хирургического вмешательства на гнойном очаге, но и **адекватной системной и местной антимикробной терапией,** которая чаще всего начинается после выполнения хирургического вмешательства и основывается на данных бактериологических исследований. В/в, в/м и внутрь применяют антимикробные (в т.ч. противогрибковые) средства, местно — мази на полиэтиленгликолевой (ПЭГ) основе, антисептические растворы (йодофоры и мирамистин), аэрозоли, раневые покрытия, масла. Для профилактики дисбактериоза в некоторых случаях назначают пробиотики.

Эмпирическая системная фармакотерапия

Антимикробная фармакотерапия раневого процесса, осложненного инфекцией, как правило, следует за проведением хирургического этапа лечения. Тяжесть течения инфекционного процесса, выраженность интоксикации вынуждают назначать антимикробные ЛС эмпирически. В экстренных ситуациях при выборе антибиотика можно ориентироваться на следующие характеристики раневой инфекции:
- локализация;
- характер раневого отделяемого;
- распространенность.

Локализация
При ранениях и гнойных процессах верхней половины тела преобладающим возбудителем раневой инфекции является стафилококк и другая грамположительная кокковая флора; при ранениях нижних конечностей — чаще грамотрицательная и смешанная флора.

Характер раневого отделяемого
Определенные возбудители образуют характерного вида гной:
- стафилококк — гной желтоватого оттенка;
- стрептококк — жидкий желто-зеленого цвета гной, имеющий иногда вид сукровицы;
- синегнойная палочка гноя дает зеленоватое окрашивание повязки;
- для кишечной палочки присущ своеобразный запах и буроватый цвет отделяемого;
- неклостридиальная и клостридиальная анаэробные инфекции характеризуются расплавлением тканей, их желеобразным видом, без формирования типичного гноя.

Распространенность
При ограниченном поражении с целью купирования острого гнойного процесса достаточно использования одного антимикробного ЛС, назначаемого внутрь, с обязательным местным лечением гнойной раны под повязками с ЛС, обладающими широким спектром антимикробной активности (мази на ПЭГ-основе — например, левосин, левомеколь, 5% диоксидиновая мазь, 10% мазь мафенида ацетата, 1% йодопироновая мазь).

При обширных гнойных очагах, осложнившихся сепсисом, необходимо использовать максимальные дозы антибиотиков парентерально (внутривенно или, в крайнем случае, внутримышечно). С учетом видового состава микрофлоры, выделенной из разных биологических сред (кровь, моча, ткани раны и др.), может встать вопрос о комбинировании антимикробных ЛС.

Системная антимикробная терапия

Через 2—3 дня после уточнения видового состава микрофлоры ран, определения чувствительности к различным ЛС производится коррекция схемы терапии. Целесообразность продолжения системной антимикробной терапии уточняется на основании динамики клинико-лабораторных признаков течения раневого процесса каждые 7—10 дней. Продолжительность системной антимикробной терапии:
- при местном гнойном процессе — 3—5 дней,
- при острых гнойных заболеваниях — 7—10 дней,
- при осложненной и генерализованной инфекции — 10—14, а иногда и более дней.

Ранняя отмена антимикробной терапии до достижения стойкого клинического эффекта может привести к рецидиву или затяжному течению болезни.

В случаях, когда выделяется несколько возбудителей, может обсуждаться вопрос о целесообразности комбинирования антимикробных ЛС.

Наличие двух лекарственных форм одного ЛС позволяет применять их в ступенчатом режиме: сначала — парентерально, а затем — внутрь. Ориентируясь на динамику клинических признаков раневого процесса, можно сократить сроки парентерального введения и перейти на прием внутрь, что сокращает затраты на лечение и сроки пребывания в стационаре. Критерии перехода с парентерального введения на пероральный прием (чаще всего на 3—5 дни лечения):
- положительная динамика основных симптомов инфекции;
- отсутствие интоксикации и температура тела < 37,5°С;
- стабильность гемодинамики и дыхания;
- возможность приема лекарства внутрь.

Местная антимикробная фармакотерапия

После хирургической обработки гнойного очага системная антимикробная терапия

дополняется местным лечением под повязками с ЛС, соответствующими фазе раневого процесса, обладающими антимикробной активностью:

- **антисептики**: йодофоры (комплексные соединения йода с поливинилпирролидоном), на активность которых не влияет присутствие крови, гнойного отделяемого или некротических тканей, мирамистин (антисептик из класса поверхностно-активных веществ)
- **мази на ПЭГ-основе —** левомеколь, левосин, диоксиколь,1% йодопироновая мазь, 10% мазь мафенида ацетата, нитацид, стрептонитол, лавендула и др., — применяют под повязками для лечения обширных и глубоких ран с гнойным процессом в первой фазе раневого процесса.
- **биологически активные дренирующие сорбенты с** гелевином, диоксидином, протеолитическими ферментами (террилитин, коллагеназа).
- **ферментные препараты**.

После купирования острого гнойного процесса, исчезновения симптомов интоксикации, подтвержденного как клинически, так и лабораторными тестами, возможна отмена системной антимикробной терапии. В этих случаях при **местном лечении** ран на этапе подготовки к окончательному закрытию швами или пластикой используются:

- биологически активные стимулирующие раневые покрытия с антимикробным и местноанестезирующим действием;
- колагеносодержащие раневые покрытия;
- раневые покрытия на основе альгинатов;
- пенообразующие аэрозоли;
- мази с незначительной осмотической активностью;
- масла.

Схемы местной терапии

Грамотрицательные бактерии, в частности, синегнойная палочка:

Мафенида ацетат мазь 10%;
Нитацид мазь.

Неспорогенная анаэробная инфекция в сочетании с аэробной:

Диоксидин мазь 5%;
Диоксиколь мазь;
Нитазол гель;
Нитацид;
Стрептонитол.

Наличие в ране некротически измененных тканей:

Мирамистин/ультрализин мазь;
Протогентин мазь.

При отсутствии обильного гноетечения, при выявлении признаков регенераторного процесса на фоне остающихся симптомов воспаления:

Димефосфон 15% р-р;
Поливидон йод 1% р-р;
Поливинилпирролидонйод/калия йодид 10% р-р;
Поливидон йод/ПАВ р-р.

Умеренно или мало экссудирующие гнойные раны в стадии перехода во вторую фазу раневого процесса, донорские раны во время свободной кожной пластики аутодермотрансплантатом:

Апполо ПАА гелевая повязка;
Апполо ПАК гелевая повязка.

Группы риска

К группам риска относят пациентов со следующими формами тяжелого течения раневой инфекции:

- сепсис;
- перитонит;
- гнойный деструктивный панкреатит;
- обширные посттравматические и послеоперационные раны мягких тканей;
- гангрена.

РФТ посттравматических гнойных ран мягких тканей

Основные ЛС 1-го ряда (схемы лечения):

В/в:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Цефазолин по 2 г 2—3 р/сут +
Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут или
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут.

Местно мази:
Хлорамфеникол/метилурацил;
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;
Сульфаниламид/аминитрозол.
Местно растворы:
Йодофоры;
Мирамистин 0,01%.

Альтернативные ЛС 1-го ряда (схемы лечения):
В/в:
Клиндамицин по 600 мг 3 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут или
Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут;
Левофлоксацин по 500 мг 1—2 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут ±
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут;
Цефотаксим по 2 г 3 /сут (или
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут) ±
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 400 мг 2 р/сут ±
Метронидазол 500 мг 3 р/сут.
Местно мази:
Диоксидиновая 5%;
Диоксиколь;
Поливинилпирролидонйод/калия йодид 1%;
Мирамистин/ультрализин;
Мафенида-ацетата 10%;
Диоксидин/метилурацил;
Протеаза С/гентамицин/эритромицин;
Стрептонитол;
Фузидиновый гель 2%.
Местно раневые покрытия:
Фуразидин;
Альгинат/фуразидин/анилокаин;
Альгимаф;
Альгипор;
Анашиспон;
Гентамицин;
Коллахит–ФА.
Местно аэрозоли:
Гентазоль;
Диоксизоль;
Нитазол.

РФТ послеоперационных гнойных ран мягких тканей

Раневые инфекции без признаков сепсиса

Основные ЛС 1-го ряда (схемы лечения):
В/в:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 р/сут;
Цефазолин по 2 г 2—3 р/сут +
Гентамицин 5 мг/кг 1 р/сут (или
Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут или
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут);
Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут.
Местно мази:
Мирамистин/ультрализин;
Хлорамфеникол/метилурацил;
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин;
Протеаза С/гентамицин/эритромицин.
Местно растворы:
Йодофоры;
Мирамистин 0,01% .

Альтернативные ЛС 1-го ряда (схемы лечения):
В/в:
Клиндамицин по 0,6 г 3—4 р/сут +
Гентамицин 5 мг/кг 1 р/сут (или
Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут или
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут);
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут ±
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам по 4 г 2 р/сут;
Цефотаксим 2 г 3—4 р/сут ±
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут ±
Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 400 мг 2 р/сут ±
Метронидазол 500 мг 3 р/сут.
Местно мази:
Диоксидиновая мазь 5%;
Диоксиколь мазь;
Поливинилпирролидонйод/калия йодид;
Диоксидин/метилурацил мазь;
Сульфаниламид/аминитрозол мазь;
Фузидиновый гель 2%.
Местно растворы:
Диоксидин р-р 1%;
Фуразидин р-р 0,1%.

Раневые инфекции с признаками сепсиса

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в:

Пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут ±
Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут (или Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут);
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3—4 р/сут ±
Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут (или Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут);
Цефепим по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в:

Имипинем/циластатин по 0,5 г 3—4 р/сут;
Меропенем по 0,5 г 3—4 р/сут.

РФТ хронических гнойных заболеваний мягких тканей (диабетическая стопа)

Нетяжелое течение без сепсиса:

В/в:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 р/сут;
Клиндамицин по 600 мг 3 р/сут+ Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут или Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам по 4 г 2 р/сут;
Цефтазидим 2 г 3 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 400 мг 2 р/сут + Метронидазол 500 мг 3 р/сут.

Местно мази:

Мирамистин/ультрализин;
Хлорамфеникол/метилурацил;
Хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин ;
Протеаза С/гентамицин/эритромицин.

Местно растворы:

Йодофоры;
Мирамистин 0,01%.

Местно масла:

Мелиацил;
Облепиховое масло;
Шиповника масло.

Тяжелое течение с признаками сепсиса:

В/в:

Имипинем/циластатин по 0,5 г 3—4 р/сут;
Меропенем по 0,5 г 3—4 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут или Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3—4 р/сут ±
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут или Нетилмицин 6 мг/кг 1 р/сут;
Цефепим по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол 500 мг 3 р/сут.

Местно мази:

Диоксидиновая 5%;
Диоксиколь;
Иодопироновая 1%;
Нитацид.

Местно раневые покрытия:

Альгитацикол.

Место аэрозоли:

Гентазоль;
Диоксизоль;
Нитазоль.

РФТ посттравматического или послеоперационного остеомиелита с гнойными ранами мягких тканей

См. статью "Инфекции костей и суставов".

Оценка эффективности лечения

При сохранении признаков инфицирования раны требуется ее ревизия и устранение причин поддержания инфекции — некротических масс, карманов и пр. Оценка клинического эффекта антимикробной терапии проводится не ранее чем через 48 часов и не позднее 72 часов от начала противомикробного лечения. **Положительный эффект** лечения раневой инфекции характеризуется:

- уменьшением (исчезновением) лихорадки;
- снижением интоксикации;
- уменьшением местных признаков инфекционного воспаления.

Необходим также бактериологический контроль качественного и количественного состава микрофлоры ран.

Абдоминальные хирургические инфекции

Неосложненные абдоминальные хирургические инфекции 389

Осложненные абдоминальные хирургические инфекции 392

Термином "абдоминальная хирургическая инфекция" (АХИ) обозначают инфекционные процессы, развивающиеся, как правило, под воздействием микроорганизмов, колонизирующих ЖКТ и проникающих в другие, обычно стерильные области брюшной полости.

Несмотря на прогресс в технологии выполнения операций, использовании методов профилактики хирургических инфекций и современную антимикробную терапию, частота АХИ остается все еще высокой.

Абдоминальный сепсис занимает ключевую позицию в структуре послеоперационной летальности и практически не имеет тенденции к снижению.

Основными параметрами, определяющими тяжесть состояния пациента с АХИ, программу диагностики и комплексного лечения, являются:

- развитие различных форм перитонита;
- формирование системной воспалительной реакции (СВР);
- развитие полиорганной дисфункции/недостаточности (ПОН).

Классификация

Все АХИ с клинических позиций могут быть разделены на **неосложненные** и **осложненные**.

При **неосложненной** АХИ отсутствуют признаки перитонита, выраженной системной воспалительной реакции и ПОН. Особенностью осложненной АХИ является распространение инфекции за пределы первичного очага деструкции, что сопровождается перитонитом, выраженной СВР и прогрессированием ПОН. Наиболее полную клиническую характеристику АХИ представляет стратификация пациентов по нозологической причине с указанием формы перитонита в зависимости от этиологического фактора и его распространенности.

Этиологическая классификация перитонита

- **Первичный** (спонтанный у детей, взрослых, пациентов с постоянным перитонеальным диализом, туберкулезный).
- **Вторичный** (в результате перфорации или деструкции органов брюшной полости, послеоперационный, посттравматический).
- **Третичный** (без идентифицированного возбудителя, вызванный грибковой микрофлорой или бактериями с низкой вирулентностью).

Классификация перитонита по распространенности

Перитонит бывает **местным** и **распространенным**. В первом случае различают **ограниченный** или **неограниченный перитонит**, во втором — **диффузный** или **разлитой**.

Этиология

Причины АХИ:

- перфорации гастродуоденальных язв;
- перфорации тонкой и толстой кишки различной этиологии;
- острый аппендицит;
- острый холецистит;
- острый панкреатит;
- острая кишечная непроходимость различной этиологии;
- механическая желтуха и ее осложнения;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- острые нарушения мезентериального кровообращения;
- травма органов брюшной полости;
- несостоятельность анастомозов.

В большинстве случаев причиной являются перитонит, абсцессы и флегмоны различного происхождения и локализации. В абдоминальной хирургии также возникают госпитальные (нозокомиальные) инфекционные осложнения, среди которых преобладают инфекции в области операции, пневмония, ангиогенная и уроинфекции.

Основными возбудителями АХИ являются грамотрицательные бактерии: Enterobacteriaceae (*Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp.), Pseudomonas spp.,* а также неспорообразующие анаэробы, особенно бактероиды. Грамположительные микроорганизмы встречаются в $^{1}/_{3}$ случаев. При внутрибрюшных абсцессах различной локализации преобладают анаэробные микроорганизмы (бактероиды, фузобактерии, пептококки, клостридии) в ассоциации с аэробами.

В микробиологической структуре АХИ в послеоперационный период или во время госпитализации преобладают госпитальные штаммы: коагулазонегативные стафилококки, метициллинрезистентные золотистые стафилококки, энтерококки, энтеробактерии, ацинетобактер, псевдомонады. Эти микроорганизмы характеризуются множественной антибиотикорезистентностью.

Патогенез

Основное место в патогенезе АХИ занимает процесс распространения возбудителя: локальный уровень (ткани, серозные полости, ЖКТ) — системный уровень (СВР, сепсис, ПОН, септический шок). При АХИ, особенно при осложненном развитии заболевания, существуют множественные источники (ре)инфицирования:

- ишемизированные и некротизированные ткани;
- фибринозные наложения на брюшине;
- микрофлора ЖКТ.

Патогенез большинства форм АХИ связан с выраженными нарушениями микроэкологии ЖКТ (дисбиоз). При осложненных формах АХИ микрофлора брюшины и содержимого инфицированных образований отражает бактериальный спектр тонкой и/или толстой кишки.

Под влиянием медиаторов воспаления, гиперкатаболизма, нарушений системного и висцерального кровотока происходит повреждение энтероцитов и нарушаются практически все функции ЖКТ. Главной причиной проникновения эндогенной микрофлоры через кишечную стенку является нарушение барьерной функции ЖКТ, при этом бактерии и их токсины проникают тремя путями: **трансмурально**, **по портальной вене** и **лимфогенно**. Кишечная недостаточность является важнейшим компонентом ПОН. При осложненных формах АХИ возникает не просто гиперпродукция про- и противовоспалительных медиаторов, но и активация других регуляторных систем — от выброса гормонов и коагуляции до апоптоза. При тяжелом сепсисе и ПОН происходит дисрегуляция СВР, которая может стать автономной (неконтролируемой и независимой от действия микробов).

Клинические признаки и симптомы

- **Синдром системной воспалительной реакции (ССВР)** — системный воспалительный ответ на различные факторы "агрессии". Реакция проявляется тремя и более симптомами:
  - — температура тела более 38 °С или менее 36 °С;
  - — тахикардия более 90 ударов в мин;
  - — тахипноэ более 20 в мин или $paCO_2$ менее 32 мм рт. ст.;
  - — лейкоцитоз более 12×109/л или менее 4×109/л или более 10% незрелых форм.
- **Сепсис** — системная воспалительная реакция на инфекцию.
- **Тяжелый сепсис** — сепсис в сочетании с полиорганными нарушениями, гипоперфузией или гипотензией.
- **Септический (инфекционно-токсический) шок** — сепсис с гипотензией (несмотря на коррекцию гиповолемии), требующей применения катехоламинов.

Признаки неадекватной перфузии или дисфункции органов:

- изменение психического статуса;
- гипоксемия (paO_2 менее 72 мм рт. ст. при дыхании воздухом);
- лактатемия (> 1,6 ммоль/л);
- снижение мочеотделения (<30мл/час);
- гипотензия (АДср < 90мм рт. ст. или снижение на 40 мм рт. ст.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для своевременной оценки тяжести состояния пациента весьма высока диагностическая информативность признаков СВР, а именно: выявление первичного источника инфекции, оценка распространенности и тяжести состояния пациента, идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам.

Дифференциальный диагноз

При объективных трудностях дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного процесса (панкреонекроз), требующего различной тактики хирургического лечения, показано применение дополнительных методов исследования: чрескожная пункция жидкостных образований брюшной полости и забрюшинного пространства (под контролем ультрасонографии или КТ), а также определение в плазме крови пациента концентрации прокальцитонина (биохимический маркер инфекции). Концентрация более 1,8 нг/мл при двух последовательных ежедневных исследованиях в сочетании с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками свидетельствует о развитии панкреатогенной инфекции.

Клинические рекомендации

Определяющим является хирургическое лечение: ликвидация очага инфекции и/или деструкции, хирургическая деконтаминация и детоксикация, а также профилактика (ре)инфицирования. Обязательным дополнением к проводимому хирургическому вмешательству является антимикробная терапия.

Абсолютными показаниями к проведению антимикробной терапии являются следующие заболевания:

- перитонит;
- деструктивный аппендицит;
- деструктивный холецистит;
- холангит;
- инфицированные формы панкреонекроза;
- прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью заболевания более 6 часов;
- перфорация или некроз тонкой или толстой кишки любой этиологии.

Оценка эффективности лечения

При **неосложненных формах АХИ** антимикробная терапия продолжается, как правило, 2—3 суток (если отсутствуют дополнительные факторы риска инфекционных осложнений — длительная ИВЛ, сопутствующие заболевания легких, значительная кровопотеря во время операции, другие интраоперационные осложнения, иммуно-

супрессия) и не превышает 5—7 суток. При **осложненных формах** продолжительность зависит от ее эффективности (достаточности). Во всех случаях хирургического лечения введение антимикробных ЛС следует начинать за 30—40 минут до операции.

Критерии достаточности антимикробной терапии:

- снижение температуры тела до нормальной, сохраняющейся не менее двух суток;
- стойкий регресс других признаков СВР (тахикардия, тахипноэ, изменения лейкоцитарной формулы крови);
- положительная динамика функционального состояния ЖКТ (восстановление моторики, естественного питания);
- эффективное устранение экстраабдоминальных инфекций (нозокомиальная пневмония, ангиогенная и уроинфекция).

При распространенных формах перитонита, реккурентном и рецидивирующем характере инфекции при панкреонекрозе, абсцессах различной локализации, обширной нозокомиальной или инфарктной пневмонии, проведении многократных оперативных вмешательств, направленных на санацию очага инфекции, возникает необходимость в смене нескольких режимов антимикробной терапии (профилактики), продолжительность которой может достигать 1 месяца.

Неосложненные абдоминальные хирургические инфекции

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Нетилмицин 832
Тобрамицин

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин 719
Ампициллин/сульбактам 721

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Пефлоксацин 850
Абактал 699
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефепим 935
Максипим 810
Цефоперазон 938
Медоцеф 814
Цефобид 937
Цефоперазон/сульбактам
Сульперазон 885
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

РФТ Прободных гастродуоденальных язв (в первые 6 часов после прободения)

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в, в/м 3 р/сут, при ИП — за 30—40 мин до разреза, при оперативном вмешательстве дольше 3 час — повторно через 4 час:
Цефазолин по 1—2 г (ИП: 2 г);
Цефуроксим по 1,5 г (ИП: 1,5 г).
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в, при ИП — за 30—40 мин до разреза:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3—4 р/сут (ИП: 1,2 г);
Ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 р/сут (ИП: 1,5 г).
В/в, в/м:
Ампициллин по 1г 4 р/сут + Гентамицин в/в 240 мг/сут;
Цефотаксим по 1—2 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут.
Длительность терапии: при отсутствии факторов риска и проявлений СВР — 2—3 сут. При наличии факторов риска инфекционных осложнений, в зависимости от конкретной клинической ситуации, применение антимикробных ЛС следует продлить.

РФТ проникающих ранений брюшной полости (в первые 12 часов после травмы)

В/в, в/м 3 р/сут, при ИП — за 30—40 мин до разреза, при оперативном вмешательстве дольше 3 час — повторно через 4 час:
Цефуроксим по 1,5 г (ИП: 1,5 г).

РФТ при повреждениях толстой кишки

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в, при ИП — за 30—40 мин до разреза:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3—4 р/сут (ИП: 1,2 г);
Ампициллин/сульбактам в/в по 1,5 г 4 р/сут (ИП: 1,5 г).
В/в, в/м:
Цефоперазон/сульбактам по 2 г 2 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут +
Метронидазол в/в по 7,5 мг/кг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ампициллин в/в, в/м по 1 г 4 р/сут +
Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение +
Нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение +
Тобрамицин в/в 3—5мг/кг/сут в 1 введение) +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут.

Длительность терапии: при отсутствии факторов риска и симптомов СВР — 1—2 сут. Проведение интраоперационной профилактики обязательно.

РФТ острого холецистита / холангита

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в, при ИП — за 30—40 мин до разреза:
Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3—4 р/сут (ИП: 1,2 г);
Ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 р/сут (ИП: 1,5 г).
В/в, в/м:
Цефоперазон/сульбактам по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Цефотаксим по 1—2 г 2—3 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Цефуроксим в/в, в/м по 1,5г 3 р/сут (ИП: в/в 1,5 г за 30— 40 мин до разреза, при оперативном вмешательстве дольше 3 час — повторно через 4 час) +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ампициллин в/в, в/м по 1 г 4 р/сут +
Гентамицин в/в 240 мг/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;
Левофлоксацин в/в 500 мг 1 р/сут;
Пефлоксацин в/в по 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;
Цефепим в/в, в/м по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол в/в по 7,5мг/кг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам в/в, в/м по 2 г 2 р/сут;
Моксифлоксацин в/в по 200—400 мг 2 р/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут.

Длительность терапии: при отсутствии факторов риска и симптомов СВР — 48—72 ч.; при холангите — в зависимости от клинико-лабораторной симптоматики (до регресса признаков воспалительного процесса). Проведение интраоперационной профилактики обязательно.

РФТ абсцесса печени (бактериальной этиологии)

ЛС выбора (схемы лечения):
Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3—4 р/сут (ИП: в/в 1,2 г за 30—40 мин до разреза);
Ампициллин/сульбактам в/в по 1,5 г 4 р/сут (ИП: в/в 1,5 г за 30—40 мин до разреза);
Ампициллин в/в по 1 г, в/м 4 р/сут +
Аминогликозиды (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение +
тобрамицин в/в 3—5мг/кг/сут в 1 введение + нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение) +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут.
В/в, в/м:
Цефоперазон по 2 г 2—3 р/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;
Цефотаксим по 2 г 3 р/сут;
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Левофлоксацин по 500 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.
В/в, в/м:
Цефепим по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам по 2 г 2 р/сут.

Длительность терапии: при отсутствии факторов риска и симптомов СВР — 3—5 сут. Проведение интраоперационной профилактики обязательно.

РФТ острого аппендицита (без перитонита)

Катаральный аппендицит

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в, при ИП — за 30—40 мин до разреза:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г (ИП: 1,2 г);

Ампициллин/сульбактам 1,5 г (ИП: 1,5 г).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в, в/м, при ИП — за 30—40 мин до разреза:

Цефуроксим 1,5 г (ИП: 1,5 г).

РФТ деструктивного аппендицита

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в, при ИП — за 30—40 мин до разреза:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3—4 р/сут (ИП: 1,2 г);

Ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 р/сут (ИП: 1,5 г).

В/в, в/м:

Цефотаксим по 2 г 3 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Цефтриаксон 2 г 1 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут (ИП: 1,5 г за 30—40 мин до разреза, при оперативном вмешательстве дольше 3 час — повторно через 4 час).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Ампициллин в/в, в/м по 1г 4 р/сут + Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение, тобрамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение, нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение) + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Левофлоксацин в/в по 500 мг 2 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Цефоперазон/сульбактам в/в, в/м по 2 г 2 р/сут.

Длительность терапии: до полного регресса симптомов СВР (обычно 3—5 сут). Проведение интраоперационной профилактики обязательно.

РФТ дивертикулита толстой кишки, требующего оперативного вмешательства

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в, при ИП — за 30—40 мин до разреза:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3—4 р/сут (ИП: 1,2 г);

Ампициллин/сульбактам по 1,5 г 4 р/сут (ИП: 1,5 г).

В/в:

Левофлоксацин по 500 мг 2 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Офлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Моксифлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут + Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

В/в, в/м:

Цефоперазон по 2 г 2—3 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Цефотаксим по 2 г 3 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Цефтриаксон 2 г 1 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Цефуроксим по 1,5 г 3 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут (ИП: 1,5 г за 30—40 мин до разреза, при оперативном вмешательстве дольше 3 час — повторно через 4 час).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Ампициллин в/в, в/м по 1 г 4 р/сут + Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение + Тобрамицин в/в 3—5мг/кг/сут в 1 введение + Нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение) + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Цефепим в/в, в/м по 2 г 2 р/сут + Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут.

Парентеральное введение антибиотиков целесообразно сочетать с селективной деконтаминацией кишечника: фторхинолоны перорально (если для парентерального введения используют другие препараты) или комбинацию аминогликозида с полимиксином (per os, при парентеральном применении фторхинолонов).

Обязательны интраоперационная профилактика за 30—40 мин до разреза и последующая терапия до 5—7 суток.

Осложненные абдоминальные хирургические инфекции

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Аминогликозиды
Амикацин 708
Гентамицин 742
Нетилмицин 832
Тобрамицин
Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957
Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Эртапенем
Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс 761
Пенициллины
Ампициллин 719
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901
Рифамицины
Рифампицин 865
Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Пефлоксацин 850
Абактал 699
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим 810
Цефоперазон 938
Медоцеф 814
Цефобид 937
Цефоперазон/сульбактам
Сульперазон 885
Цефотаксим 940
Клафоран 785
Тиротакс 902
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

РФТ распространенного перитонита/ абсцесса

Первичный перитонит

ЛС выбора (схемы лечения):

Цефуроксим в/в, в/м по 1,5 г 3 р/сут +
Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение + тобрамицин в/в 3—5мг/кг/сут в 1 введение + нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в:

Левофлоксацин по 500 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 2,25—4,5 г 3—4 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3—4 р/сут;
Моксифлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

В/в, в/м:

Цефотаксим по 1—2 г 2—3 р/сут +
Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение, тобрамицин в/в 3—5м г/кг/сут в 1 введение, нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение);
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут +
Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение; тобрамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение;
нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение).

При выделении грибов рода Candida: флуконазол или амфотерицин В.

РФТ вторичного перитонита (кроме послеоперационного)

ЛС выбора (схемы лечения):

Ампициллин в/в, в/м по 1г 4 р/сут +
Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение + тобрамицин в/в 3—5мг/кг сут в 1 введение + нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение) +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;

Аминогликозид (гентамицин в/в 3—5 мг/кг/сут в 1 введение, тобрамицин в/в 3—5мг/кг/сут в 1 введение + нетилмицин в/в 4—7,5 мг/кг/сут в 1 введение + амикацин в/в 15 мг/кг/сут в 1 введение) +
Клиндамицин в/в, в/м по 0,6—0,9 г 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат в/в по 3,2 г 3—4 р/ сут;
Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в:
Левофлоксацин по 500 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Цефепим по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 200—400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Эртапенем в/в 1 г 1 р/сут.

В/в, в/м:
Цефоперазон/сульбактам по 2 г 2 р/сут.

РФТ послеоперационного перитонита

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 3 р/сут:
Имипинем/циластатин по 0,5 г;
Меропенем по 0,5 г.

В/в, в/м:
Цефепим 2 г 1 р/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам по 2—4 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в:
Левофлоксацин по 500 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут ± аминогликозид;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3 р/сут ± аминогликозид;
Цефоперазон по 2 г 3 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Цефтазидим по 2 г 3 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

РФТ третичного перитонита

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 3—4 р/сут:
Имипинем/циластатин по 0,5 г;
Меропенем по 0,5 г.

В/в, в/м:
Цефепим г по 2 г 2 р/сут +
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут;
Цефоперазон/сульбактам по 2—4 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в:
Офлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Пефлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3—4 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут;
Моксифлоксацин по 400 мг 2 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг 1 р/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

При выделении метициллинорезистентных стафилококков

В/в 2 р/сут:
Ванкомицин по 1 г;
Линезолид по 0,6 г;
Рифампицин по 0,3 г +
Моксифлоксацин по 400 мг.

При выделении P. aeruginosa

В/в 3 р/сут:
Меропенем по 0,5—1 г;
Цефтазидим по 2 г.

В/в 2 р/сут:
Цефепим по 2 г.

Все ЛС следует сочетать с амикацином

в/в 15 мг/кг 1 р/сут (другие аминогликозиды можно назначать только при документированной чувствительности возбудителя).

Стерильные и инфицированные формы панкреонекроза, панкреатогенный абсцесс

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 3 р/сут:

Имипинем/циластатин по 0,5—1 г;

Меропенем по 0,5—1 г.

В/в, в/м:

Цефепим по 2 г 2 р/сут +

Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 3 р/сут:

Пефлоксацин по 400 мг +

Метронидазол по 500 мг;

Пиперациллин/тазобактам по 4,5 г.

В/в 3—4 р/сут:

Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3—4 р/сут.

В/в, в/м 2 р/сут:

Цефоперазон/сульбактам по 2—4 г.

Антимикробная профилактика при стерильном панкреонекрозе (с момента госпитализации) и **антимикробная терапия при инфицированных формах панкреонекроза**, включая панкреатогенный абсцесс и инфицированный перитонит, проводится с учетом степени тяжести состояния пациента по шкалам APACHE II/Ranson:

APACHE II менее 13 баллов/Ranson менее 4 баллов

В/в 3 р/сут:

Пефлоксацин по 400 мг +

Метронидазол по 500 мг.

APACHE II более 13 баллов/Ranson более 4 баллов

В/в 3 р/сут:

Имипинем/циластатин по 0,5 г;

Меропенем по 0,5 г.

В/в, в/м:

Цефепим по 2 г 2 р/сут +

Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут.

При **распространенных стерильных** и **инфицированных формах панкреонекроза**, а также в условиях многоэтапного хирургического лечения продолжительность антимикробной профилактики и терапии может составлять 3—4 недели.

При панкреонекрозе частота интраабдоминального кандидоза достигает 30%, что является показанием к проведению антифунгальной терапии.

Показания к профилактическому (упреждающему) назначению антимикотических ЛС:

- панкреонекроз и оперативные вмешательства на поджелудочной железе;
- перфорация толстой кишки;
- несостоятельность анастомозов ЖКТ;
- постспленэктомический синдром.

Флуконазол в/в или внутрь 400 мг 1 р/сут.

Инфекции костей и суставов

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957
Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805
Монобактамы
Азтреонам 706
Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс 761
Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав 709
Аугментин 726
Медоклав 813
Ампициллин/сульбактам 717
Оксациллин 840
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901
Полиены
Амфотерицин В 723
Рифамицины
Рифампицин 865
Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефепим 935
Максипим 810
Цефоперазон 938
Медоцеф 814
Цефобид 937
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849
Цефуроксим 946
Аксетин 707
Кетоцеф 779

Остеомиелит

Остеомиелит (ОМ) — инфекционно-воспалительное заболевание, поражающее все слои кости: костный мозг, компактную и губчатую часть кости, надкостницу.

Классификация

По этиологическому принципу выделяют:

- Неспецифический ОМ (вызывается гноеродными бактериями, реже — грибами).
- Специфический ОМ (туберкулезный, лепрозный, сифилитический, бруцеллезный).

По клинико-патогенетическому принципу выделяют:

- Гематогенный ОМ.
- ОМ позвоночника.
- Вторичный ОМ у пациентов без сосудистых поражений (включает травматический, огнестрельный, возникающий в результате перехода на кость гнойного воспаления с окружающих тканей).
- Вторичный ОМ у пациентов с поражениями сосудов.

По клиническому течению выделяют две формы: **острую**, продолжительностью до 2—4 недель, и **хроническую**, возникающую как исход острого ОМ со второго—третьего месяца от начала заболевания либо как первично-хронический ОМ (в частности — склерозирующий ОМ Гарре, альбуминозный ОМ Оллье, абсцесс Броди)[1].

Эпидемиология

Гематогенный остеомиелит встречается преимущественно у детей и подростков (90%), чаще у мальчиков. Возрастная структура заболеваемости ГОМ выглядит следующим образом: дети до 5 лет — 20—30%, от 5 до 14 лет — 70—75%. За последние 15—20 лет отмечено двукратное увеличение среднего возраста пациентов с ГОМ и доли лиц старше 50 лет. **Вторичный ОМ** у пациентов без сосудистых поражений чаще отмечается у лиц в возрасте 20—50 лет, а у пациентов с поражениями сосудов — старше 50 лет. **Хронический ОМ** чаще возникает после негематогенного ОМ.

[1] Первично-хронические формы ОМ в данной главе не рассматриваются.

Этиология

Гематогенный остеомиелит

- *S. aureus* — 40—60%.
- *S. epidermidis* — менее 5%.
- *S. pyogenes* — у детей.
- *H. influenzae* — у детей младше 6—8 лет.
- Грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.* и др.) — 10—15% (группы риска: хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, неопластические процессы при алкоголизме).
- *P. aeruginosa* — преимущественно у героиновых наркоманов.
- Анаэробные возбудители нетипичны для ГОМ, однако при бактериемии *Bacteroides spp.* могут поражать кости в месте перелома.
- Нетуберкулезные микобактерии — редко, в основном поражают позвонки.

Грибы (чаще кандиды)[1] — вялое течение с преимущественным поражением мелких костей, позвонков.

Остеомиелит позвоночника

- *S. aureus.*
- Грамотрицательные аэробы — 30%.
- *P. aeruginosa* и *Serratia marcescens* — преимущественно у наркоманов.

Вторичный остеомиелит у пациентов без сосудистых поражений

При ОМ **травматического** и **огнестрельного** происхождения спектр микробов, проникающих в рану в момент ее нанесения, зависит от условий и места событий, а на этапах оказания медицинской помощи (во время операции, перевязок) нередко происходит вторичное микробное загрязнение раны экзогенной и эндогенной микрофлорой.

Преобладают грамотрицательные аэробные бактерии и стафилококки, клостридиальная инфекция встречается как осложнение открытой травмы.

Полимикробная этиология отмечается у 30—40% пациентов.

Остеомиелит с прилегающих очагов инфекции

- *S. aureus* — преимущественно при ОМ трубчатых костей, тазобедренного сустава, позвонков, часто в ассоциации с другими возбудителями.
- *S. epidermidis* — при протезировании суставов.
- *Enterobacteriaceae* — при ОМ нижней челюсти, костей таза, мелких костей.
- *P. aeruginosa* — при колотых ранах.
- *Pasterella multocida* — при укусах кошек, собак.
- Анаэробы — роль не изучена, зафиксированы при ОМ костей черепа, лица, нижней челюсти, поясничной области (особенно при пролежнях), кисти при укусах человеком, таза после внутрибрюшинных абсцессов.

Вторичный остеомиелит у пациентов с поражениями сосудов

Преобладают стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, анаэробы (до $^1/_3$ случаев).

Хронический остеомиелит

Преобладают *S. aureus* и грамотрицательные аэробные бактерии.

Отмечается увеличение частоты смешанных инфекций, включая аэробно-анаэробные микробные ассоциации.

Патогенез

ГОМ возникает в результате проникновения микроорганизмов в костномозговой канал из первичного очага (фурункул, карбункул, панариций, флегмона, абсцесс, рожистое воспаление, инфицированная рана, кариозные зубы, тонзиллит, хронический воспалительный процесс в придаточных полостях носа и уха)[2] гематогенным путем

[1] Группу риска составляют больные с диссеминированной грибковой инфекцией.

[2] Не всегда первичный источник инфекции столь очевиден. У 30% больных детского и подросткового возраста ГОМ возникает в результате тупой травмы кости.

с последующим образованием очага гнойного расплавления. Гной распространяется по пронизывающим кость сосудистым каналам наружу и вовлекает в процесс надкостницу. В эти же сроки (1,5—3 недели) появляются рентгенологические признаки распада кости. Пенетрация возбудителя через надкостницу ведет к развитию абсцессов мягких тканей с образованием свища. Тромбоз кровеносных сосудов, питающих кость, вызывает некроз и секвестрацию (отторжение) костной ткани, что через 1—2 месяца после начала воспаления завершается образованием так называемой "секвестральной коробки", окружающей участок отторгающейся кости.

К развитию ГОМ могут приводить серповидно-клеточная анемия (наиболее частый возбудитель ГОМ — сальмонелла), а также внутривенные инфузии и гемодиализ.

Поражаются преимущественно длинные трубчатые кости (бедренная и большеберцовая), реже — плоские (кости таза, верхняя челюсть) и короткие (кости стопы). У новорожденных и детей до 1 года в силу особенностей кровоснабжения кости инфекция быстро распространяется в эпифиз и область сустава с исходом в септический артрит с нарушением роста кости. У инъекционных наркоманов локализация инфекции может быть нетипичной, например, в ключице, а при поражении позвоночника чаще вовлекаются шейные позвонки и существенно реже — грудные.

ОМ позвоночника у взрослых обычно носит гематогенный характер, но может быть следствием травмы или развиться из прилегающего очага инфекции, возникшего после операции на межпозвоночном диске. В дополнение к артериальному распространению инфекции возможно ретроградное ее попадание в тела позвонков из мочевого тракта или малого таза за счет связи между тазовыми венами и венозной системой позвоночного столба (сплетение Ботсона). Инфекция распространяется на соседние позвонки через венозные сети. Распространение инфекции в заднем направлении может привести к развитию эпи- или субдуральных абсцессов, а в переднем направлении — паравертебральных, медиастинальных, заглоточных, поддиафрагмальных, ретроперитонеальных или подвздошных абсцессов.

Вторичный ОМ у пациентов без сосудистых поражений возникает в результате внедрения патогена непосредственно в кость при травме или из прилежащих очагов инфекции. Предрасполагающие факторы:

- открытые переломы костей;
- хирургические операции на костях (внутрикостная фиксация при переломах);
- хронические инфекции мягких тканей.

Вторичный ОМ у пациентов с поражениями сосудов (в мелких костях стопы).

Предрасполагающие факторы:

- гипоперфузия тканей (при диабетической ангиопатии, тяжелом атеросклерозе и васкулитах);
- мелкие травмы стопы;
- инфекции ногтевого ложа;
- целлюлит;
- трофические язвы.

Хронический ОМ характеризуется сочетанием гнойной инфекции, некроза костной ткани с образованием "секвестральной коробки" и поражения прилежащих мягких тканей. Любой ОМ может перейти в хронический.

Клинические признаки и симптомы

ГОМ имеет 3 формы течения: токсическую, септикопиемическую и местноочаговую.

Токсическая форма характеризуется внезапным началом и молниеносным развитием заболевания, крайне тяжелым течением с преобладанием общих септических проявлений (потерей сознания и адинамией), а также лихорадкой.

Клинические проявления со стороны костей и мягких тканей не успевают сформироваться, так как большинство пациентов погибает к исходу 1—3 суток.

Септикопиемическая форма наблюдается у 40% пациентов: начало острое с внезапным резким ознобом и температурой до 39°С и выше (ремиттирующий характер).

Преобладают общие симптомы интоксикации и признаки тяжелого септического состояния. Наблюдается выраженный лейкоцитоз с резким сдвигом формулы влево (появление юных форм лейкоцитов) и анемия. Скоро в пораженной конечности появляется острая боль, сопровождающаяся рефлекторным сокращением мышц (полусогнутое положение). В последующие 1—2 суток появляются признаки воспаления мягких тканей. К исходу второго дня формируется субпериостальный абсцесс, на 5—7 сутки в области поражения появляется флуктуация (межмышечная флегмона). Рентгенологические признаки ОМ появляются у маленьких детей через 3—5 дней от начала заболевания, а в более старшем возрасте — через 12—15 дней.

Местноочаговая форма отличается более легким началом и стабильным течением заболевания. При этом местные воспалительные явления преобладают над общими симптомами, воспалительный процесс не всегда разрешается нагноением, а рентгенологическая картина может запаздывать.

ОМ позвоночника имеет следующие симптомы: постоянная, тупая боль в спине, судороги в паравертебральных мышцах и болезненность тела пораженного позвонка. Течение болезни вялое.

Вторичный ОМ у пациентов без сосудистых поражений во многих случаях диагностируется поздно. Отмечаются лихорадка, признаки воспаления мягких тканей в области поражения кости, боль в трубчатых костях, а также гнойные выделения из раны или свища.

Вторичный ОМ у пациентов с поражениями сосудов характеризуется наличием воспаления мягких тканей, целлюлита или длительно незаживающих язв. Отмечены диабетические осложнения: нейропатия, ослабление или отсутствие артериальной пульсации в конечности, патологическое изменение кожи и ногтей, ретинопатия и нефропатия.

Хронический ОМ часто протекает без лихорадки и других общих проявлений, а местные симптомы выражены слабо, за исключением свищей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Клинический анализ крови.
- Посев крови в аэробных и анаэробных условиях (гемокультура при ГОМ).
- Рентгенологические признаки (при ГОМ появляются не ранее 10—15 дня). При негематогенных ОМ рентгенодиагностика не всегда информативна, при хронической форме ОМ рентгенограммы сравнивают в динамике для выявления новых или прогрессирующих старых изменений.
- Сканирование с радиоактивным технецием при ГОМ — наиболее точный и быстрый (не позднее 24 ч от начала заболевания) метод определения поражения кости.
- КТ и ЯМР (при хроническом ОМ).
- Гистологическое исследование и посев гноя или крови, полученные из костномозгового канала под давлением путем пункции кости на всем протяжении.
- Исследование суставной жидкости (цитологический анализ, химический состав, бактериоскопия мазков, посев с определением чувствительности к антибиотикам).
- Допплерография и ангиография.
- Контрастная фистулография.
- Исследование аспирата из кости на аэробные и анаэробные бактерии, микобактерии туберкулеза и грибы.

Открытая биопсия кости или позвонка в случае, когда пациенту невозможно провести аспирацию материала иглой, **проводится** при отсутствии эффекта антимикробной терапии и для дифференциальной диагностики.

У пациентов с поражениями сосудов процедуры взятия костного материала связаны с риском развития некроза кости и его контаминации микрофлорой пораженных мягких тканей. Материалы из дренажа или свищей не исследуют.

Дифференциальный диагноз

Проводится при туберкулезе (рентгенография грудной клетки, кожные туберкулино-

вые пробы), а также при опухоли Эвинга и метастазах опухоли в кость (гистологическое исследование биопсийного материала).

Общие принципы фармакотерапии

Лечение должно быть комплексным — хирургические методы дополняются антимикробной терапией.

Принципы применения антибиотиков при ОМ:

- парентеральное введение препаратов в высоких дозах (концентрация их в кости должна превышать МПК для возбудителя);
- уровень антибиотика в пораженной кости должен быть выше нормы (проникновение препарата в кость зависит от степени ее васкуляризации);
- монотерапия, за исключением обоснованных ситуаций (например, синегнойная инфекция);
- смена антибиотика при отсутствии положительной динамики в течение 2—3 сут;
- ступенчатая терапия (чаще фторхинолонами в высоких дозах) при отсутствии противопоказаний[1] и установленном возбудителе (его сохраняют для мониторинга бактерицидной активности сыворотки крови);
- сроки лечения при острой форме ОМ — 4—6 недель, при хронической форме ОМ — не менее 3 месяцев.

РФТ гематогенного остеомиелита (включая остеомиелит позвоночника)

В/в 4—6 нед:

Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут (детям 40 мг/кг/сут в 2 введения, но не более 2 г/сут);

Оксациллин по 2,0 г 4—6 р/сут (детям с массой тела до 40 кг по 25 мг/кг каждые 6 ч);

Цефазолин по 2,0 г 3 р/сут (детям 40 мг/кг/сут в 2—3 введения);

Цефтриаксон 2,0 г/сут (детям 50 мг/кг, но не более 2 г/сут);

Моксифлоксацин по 0,4—0,6 г 2 р/сут +
Рифампицин по 0,6 2 р/сут.

При ступенчатой терапии:

Внутрь 2 р/сут:

Моксифлоксацин по 0,75 г +
Рифампицин по 0,6 г.

Детям до 6 лет:

Цефуроксим в/в или в/м 30—100 мг/кг/сут в 3—4 введения.

При аллергии на пенициллины и цефалоспорины:

Клиндамицин в/в или в/м по 0,6 г 3—4 р/сут (новорожденным 15—20 мг/кг/сут, детям старше 1 мес — 20—40 мг/кг/сут);

Линезолид в/в или внутрь по 0,6 г 2 р/сут;

Линкомицин в/в или в/м по 0,6—0,9 г 2—3 р/сут (детям 10—20 мг/кг каждые 8—12 ч).

При грибковой этиологии:

Амфотерицин В в/в 0,6—1 мг/кг/сут (максимальная доза для взрослых 50 мг/сут, для детей — 1 мг/кг/сут) 2 р/нед.

При кандидозной инфекции

Флуконазол в/в 0,4—0,8 г/сут (детям 6—12 мг/кг/сут).

При ступенчатой терапии:

Флуконазол внутрь 0,1—0,2 г/сут 6—12 мес.

Остеомиелит у наркоманов или вследствие гемодиализа

В/в:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;

Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут;

Оксациллин по 2,0 г 4 р/сут +
Моксифлоксацин по 0,4—0,6 2 р/сут.

РФТ вторичного остеомиелита у пациентов без сосудистых поражений

В/в:

Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут +
Цефепим по 2,0 г 2 р/сут (или Цефоперазон по 2,0 г 2—3 р/сут, или Цефтазидим по 1,0—2,0 г 3 р/сут).

[1] Сопутствующие заболевания, снижение иммунитета, выделение грамотрицательных бактерий, детский возраст, беременность и кормление грудью.

Оксациллин по 2,0 г 4—6 р/сут +
Моксифлоксацин по 0,4—0,6 г 2 р/сут или внутрь по 0, 75 г 2 р/сут.

РФТ вторичного остеомиелита у пациентов с поражениями сосудов

Нетяжелое течение

Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г 3 р/сут;
Амоксициллин/клавуланат внутрь по 0,625 г 3 р/сут;
Ампициллин/сульбактам в/в по 3,0 г 4 р/сут.

Тяжелое течение

В/в:
Имипинем/циластатин по 1,0 г 3 р/сут;
Меропенем по 1,0 г 3 р/сут;
Пиперациллин/тазобактам по 2,25 г 4 р/сут или по 4,5 г 3 р/сут;
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 3—4 р/сут;
или
Азтреонам по 2,0 г 3 р/сут +
Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут +
Метронидазол по 0,5 г 4 р/сут;
Цефепим по 2,0 г 2 р/сут +
Метронидазол по 0,5 г 4 р/сут.

РФТ хронического остеомиелита

ЛС назначают на основе результатов бактериологических исследований.

При туберкулезной этиологии процесса проводят специфическую противотуберкулезную терапию, а по показаниям — хирургическое лечение.

При грибковой этиологии ОМ проводят антигрибковую терапию.

Оценка эффективности лечения

Выздоровление сопровождается исчезновением субъективных и объективных признаков заболевания к концу длительного (минимум год) лечения.

О неэффективности лечения свидетельствуют:

- наличие незаживающего свища или рецидивы свищей;
- сохранение общих признаков инфекции (ознобы, лихорадка, потеря веса тела, боль в пораженной кости);
- прогрессирование инфекции костной ткани.

Прогноз при ГОМ обычно благоприятный. При адекватной длительной парентеральной антимикробной терапии рецидивы возникают у 2% пациентов, а при лечении менее 3 недель — в 19% случаев. При **ОМ позвоночника** постепенное выздоровление отмечается у 82—91% пациентов. При **негематогенных формах ОМ** лечение менее успешно, чем при ГОМ, а частота рецидивов достигает 40—50%. Недостаточность периферических сосудов ухудшает прогноз, а пациенты многократно госпитализируются в связи с рецидивами заболевания.

Инфекционный артрит

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Пенициллины
Оксациллин 840

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*
Цефуроксим 946
Аксетин *707*
Кетоцеф *779*

Другие антибактериальные ЛС
Спектиномицин 879
Кирин *782*

Инфекционный артрит — инфекционное поражение синовиальной ткани.

Классификация

По клиническому течению выделяют **острый** и **хронический** артрит.

Этиология

Острый гнойный артрит (ОГА) у пациентов в возрасте от 15 до 40 лет в подавляющем большинстве случаев (94%) является гонококковым, чаще встречается у женщин (более 75%).

Негонококковые артриты вызывают:

- *S. aureus* (в 90% случаев — на фоне ревматоидного артрита);
- стрептококки группы G и B;
- грамотрицательные бактерии (при онкологических заболеваниях, применении иммунодепрессантов, у наркоманов, при сопутствующем неинфекционном заболевании суставов), *S. marcescens* и *Pseudomonas spp.* нередко вызывают госпитальную инфекцию сустава;
- анаэробы (инфекции протезированного сустава, при сахарном диабете, ревматоидном артрите);
- *P. multocida* (после укуса кошки);
- *H. influenzae* типа B (50% случаев у детей младше 2 лет);
- вирусы;
- хламидии;
- микоплазмы;
- спирохеты.

Хронический инфекционный артрит часто имеет туберкулезную этиологию либо обусловливается атипичными микобактериями или грибами.

Патогенез

Инфекция распространяется гематогенным путем, при хирургической и иной травме. Предрасположены пациенты, страдающие ревматоидным артритом или другими хроническими воспалительными заболеваниями суставов, серповидно-клеточной анемией, иммунодефицитами, а также наркоманы и люди с искусственным суставом.

Поражается один или сразу несколько суставов, особенно при стафилококковой и гонококковой инфекции, а потенциально — при любой бактериемии.

Клинические признаки и симптомы

Основные признаки ОГА:
- лихорадка (90—95%) и озноб (25%);
- отечность сустава;
- болезненность при пальпации, боль и ограничение объема движений (не менее 15°) вплоть до утраты функции сустава;
- при инфекции тазобедренного сустава — жалобы на боль при ходьбе.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Клинический анализ крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ).
- Пункционная аспирация внутрисуставной жидкости (мутная жидкость с повышенным содержанием лейкоцитов до 20 000 клеток в 1 мкл с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, содержание белка повышено >10 г/л, содержание глюкозы снижено <40 г/л).
- Бактериоскопия мазка пункционной жидкости.
- Посев жидкости в аэробных и анаэробных условиях.
- Посев крови.
- ВИЭФ синовиальной жидкости (при инфекциях, вызванных *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и стрептококками группы В).
- Материал из уретры, цервикального канала, глотки, прямой кишки на гонококки.
- Рентгенологические исследования (на ранней стадии выявляют лишь изменения в мягких тканях, а изменения в костных структурах через 10—14 дней).
- Радиоизотопное сканирование с радиоактивным технецием.
- КТ и ЯМР (диагностика инфекции межпозвоночных дисков).
- Туберкулиновые кожные пробы (у пациентов с медленно развивающимся моноартритом, сопровождающимся изменениями на рентгенограмме и отрицательным результатом при рутинном посеве внутрисуставной жидкости).
- Биопсия суставной ткани для посева и гистологического исследования (при неопределенном, хроническом течении процесса и безрезультатном исследовании внутрисуставной жидкости).

Дифференциальный диагноз

Необходима дифференциация со следующими заболеваниями:
- кристаллические артриты (по наличию в суставной жидкости кристаллов урата натрия, пирофосфата и оксалата кальция);
- ревматоидный артрит;
- ревматический артрит;
- гонококковый артрит (мигрирующие артралгии, тендовагинит в области лучезапястного и голеностопного суставов, кожная сыпь)[1];
- артриты больших и мелких суставов, вызванные вирусами натуральной и вакцинальной краснухи, кори, эпидемического паротита, Эпштейна—Барра (при инфекционном мононуклеозе), гепатита В, гриппа, аденовирусами, парвовирусом (при инфекционной эритеме);
- туберкулезный и грибковый артрит (микробиологическое исследование внутрисуставной жидкости);
- постинфекционный реактивный артрит, вызванный шигеллами, сальмонеллами, кампилобактерами и иерсиниями;
- болезнь Лайма (укус клеща в анамнезе, характерные повреждения кожи с длительно мигрирующей эритемой и гриппоподобной симптоматикой);
- синдром Рейтера (возбудитель — *C. trachomatis*, асимметричное поражение крестцово-подвздошных сочленений и крупных суставов нижних конечностей; уретрит, конъюнктивит, ирит, безболезненные язвы слизистой щек, кератоз подошв);
- анкилозирующий спондилит (чаще — у мужчин; характерны поражение позвоночника и аксиальная локализация артрита периферических суставов);

[1] Появление сыпи описано при стрептококковом и менингококковом артритах.

- псориатический артрит (асимметричное деформирующее поражение дистальных межфаланговых суставов, типичные изменения кожи и ногтей).

Общие принципы фармакотерапии

Тактика заключается в проведении антимикробной терапии, симптоматическом лечении, дренаже внутрисуставной жидкости и физиотерапии. Антибиотики сначала выбирают исходя из данных о предположительной этиологии заболевания в определенной возрастной группе, а в дальнейшем — в соответствии с результатами определения чувствительности выделенного возбудителя к антимикробным препаратам.

РФТ гонококкового артрита[1]

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 7—10 сут:
Цефотаксим по 1,0 г 3 р/сут (детям с массой тела менее 50 кг 50—180 мг/кг/сут);
Цефтриаксон по 1,0—2,0 г/сут (детям 50 мг/кг/сут).

При аллергии на цефалоспорины:
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Спектиномицин в/м по 2,0 г 2 р/сут (детям 40 мг/кг/сут)

РФТ негонококкового (гнойного) артрита

Новорожденные до 3 месяцев:
Ванкомицин 40—60 мг/кг/сут в 4 введения (или Оксациллин 50—100 мг/кг/сут в 4 введения) +
Гентамицин по 2,5 мг/кг 3 р/сут;
Оксациллин 50—100 мг/кг/сут; в 4 введения +
Цефотаксим 50 мг/кг каждые 6 ч или Цефтриаксон 50—75 мг/кг;
Цефуроксим в/в по 150 мг/кг 2 р/сут в 3 введения.

Дети до 14 лет:
Ванкомицин в/в 40 мг/кг/сут в 2 введения, но не более 2 г/сут (или Оксациллин в/в по 25 мг/кг 4 р/сут) +
Цефтриаксон в/в 50 мг/кг, но не более 2 г/сут 14—21 сут.

Возраст 15—40 лет:
В/в 3—4 нед:
Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут;
Оксациллин по 2,0 г 4—6 р/сут.

Возраст старше 40 лет:
3—4 нед:
Оксациллин в/в по 2,0 г 4—6 р/сут +
Цефтриаксон по 1,0—2,0 г 2 р/сут (или Моксифлоксацин в/в по 0,4 г 2 р/сут).

РФТ хронического инфекционного артрита

Необходимо проведение **специфической противотуберкулезной или противогрибковой терапии**.

Немедикаментозное лечение включает снижение весовой нагрузки на сустав, но иммобилизация сустава должна быть ограничена пределами симптоматики.

Показаниями к оперативному вмешательству (вскрытие сустава) являются:
- медленный ответ на антимикробную терапию;
- неэффективность повторных аспираций внутрисуставной жидкости иглой или невозможность дренирования сустава иглой;
- инфекция протезированного сустава;
- прогрессирование заболевания и некроз хрящевой ткани;
- инфекция, вызванная грамотрицательными аэробными бактериями.

Оценка эффективности лечения

При отсутствии положительной динамики через 2 суток следует сменить антибиотик, а при сохранении ускорения СОЭ — продлить сроки лечения, которые в среднем составляют не менее 2 недель после исчезновения всех симптомов и признаков заболевания.

[1] Пациентов необходимо обследовать на хламидии и при необходимости проводить соответствующее лечение.

Инфекционный бурсит

Указатель описаний ЛС

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Оксациллин 840

Рифамицины
Рифампицин 865

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефтазидим 942

Инфекционный бурсит (ИБ) — острое или хроническое инфекционное воспаление синовиальной сумки, возникающее у лиц молодого и среднего возраста.

Этиология

В 90% случаев причиной инфекции является *S. aureus*, в остальных случаях — стрептококки, преимущественно *S. pyogenes*. Редко встречаются *M. tuberculosis*, атипичные микобактерии (*M. marinum*) и бактерии других видов.

Патогенез

Воспалительный процесс возникает в местах непрерывного давления и трения кожи, фасций, мышц, сухожилий о костные выступы суставов, чаще всего локтевого, коленного и плечевого. Частота такой локализации обусловливается особенностями определенных профессий ("локоть шахтера", "колено горничной" и др.). Причиной возникновения острого ИБ обычно бывает травма (ушиб, ссадина) и вторичное инфицирование синовиальной сумки гноеродными микроорганизмами, проникающими из гнойных очагов по лимфатическим путям (при рожистом воспалении, фурункулах, карбункулах, остеомиелите, пролежнях); не исключается и гематогенный путь развития. Хронический ИБ часто является следствием длительного постоянного механического раздражения. В некоторых случаях инфекция развивается после инъекции в синовиальную сумку кортикостероидов при лечении асептического бурсита. В анамнезе нередко имеются такие заболевания суставов, как подагра, ревматоидный артрит, бурсит неясной этиологии.

Клинические признаки и симптомы

Характерные симптомы:
- боль и припухлость в области сустава;
- боли при движениях в суставе при сохранении функции полного сгибания и разгибания;
- лихорадка (50%), иногда с ознобом;
- наличие признаков воспаления суставной сумки;
- бурсит локтевого отростка сопровождается целлюлитом, эритемой (74%) и регионарной аденопатией.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Пункционная аспирация экссудата суставной сумки (серозный жидкий, густой гнойно-кровянистый, объемом от нескольких капель до 40 мл; содержание лейкоцитов 1500—400 000 в мм^3 с преобладанием полиморфноядерных (52—97%); уровень глюкозы либо очень низкий, либо нормальный; бактериоскопия в 65% случаев положительная).
- Посев экссудата в аэробных и анаэробных условиях.
- Определение кристаллов урата натрия, пирофосфата и оксалата кальция.
- Рентгенологическое исследование (припухлость вокруг бурсы, сам сустав выглядит нормальным, но имеются признаки ревматоидного артрита, подагры или остеоартроза).

Дифференциальный диагноз

Необходима дифференциация со следующими заболеваниями:

- инфекционный артрит (на рентгенограмме — жидкость в полости сустава);
- подагра (в экссудате определяются кристаллы урата натрия);
- травматический и геморрагический бурсит (при неспецифическом травматическом бурсите уровень лейкоцитов в экссудате обычно не превышают 1000 в мм^3, регионарная лимфаденопатия отсутствует. Геморрагический бурсит локтевой кости возникает у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе; исследуют экссудат, производят посев).

Клинические рекомендации

При **остром бурсите** в ранней стадии рекомендуется покой, давящая повязка, согревающие компрессы. При гнойном ИБ применяют лечение пункциями, а в случае прогрессирования процесса прибегают к вскрытию сумки и удалению гноя; гнойную рану лечат по общим правилам.

Для ускорения рассасывания экссудата широко применяются физиотерапевтические процедуры.

Пациентам, ослабленным сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, новообразования, ревматизм, болезни почек), нуждающимся в стероидной терапии, имеющим целлюлит с общими проявлениями (лихорадка), а также страдающим подтвержденной рентгенологически длительной суставной аномалией, необходима госпитализация и проведение парентеральной антимикробной терапии.

В/в не менее 3 нед:

Амоксициллин/клавуланат по 1,2 г 3 р/сут;
Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут;
Оксациллин по 2,0 г 4—6 р/сут;
Цефазолин по 2,0 г 3 р/сут;
Моксифлоксацин по 0,4 г 2 р/сут +
Рифампицин внутрь по 0,3 г 2 р/сут.

Пациентам с легким течением заболевания (локализованное воспаление бурсы при отсутствии целлюлита, лихорадки) можно назначать ЛС внутрь, если обеспечен адекватный дренаж экссудата.

При **хроническом бурсите** чаще прибегают к проколу сумки с удалением экссудата и последующим промывание полости растворами антисептиков.

Инфекция протезированного сустава

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Амикацин 708
Нетилмицин 832

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Пенициллины
Оксациллин 840

Рифамицины
Рифампицин 865

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим *810*
Цефоперазон 938
Медоцеф *814*
Цефобид *937*
Цефтазидим 942

Инфекция протезированного тазобедренного сустава (ИПТС) — острая или хроническая инфекция, возникающая вследствие контаминации операционного поля во время операции.

Этиология

Ведущая флора:
- стафилококк (чаще коагулазонегативный);
- стрептококки;
- грамотрицательные аэробные бактерии (включая *P. aeruginosa*) (10—20%);
- анаэробы (5—10%).

Патогенез

Острая форма развивается при контаминации раны во время операции или вследствие распространения контактным путем из инфицированной кожи, подкожных тканей, мышц или послеоперационной гематомы. Ее распознают в течение первых 6 месяцев после операции, хотя она может проявиться уже в первые дни и недели.

Хроническая форма инфекции в большинстве случаев связана с контаминацией тканей во время операции. Ее диагностируют через 6—24 месяца после операции.

Инфекция, развивающаяся через 2 года после операции, носит гематогенный характер.

Клинические признаки и симптомы

ИПТС трудно диагностировать по нескольким причинам. Общие симптомы и признаки воспаления обычно отсутствуют, хроническая инфекция прогрессирует медленно, и симптомы, позволяющие поставить диагноз, появляются нескоро. Ведущий симптом — боль в суставе, возрастающая при его активности, но пассивные движения могут осуществляться в полном объеме. Осложняет диагностику и нестабильность сустава при физикальном и рентгенологическом обследовании.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимо выделить возбудитель из материала, полученного из области операции. Поскольку отличить хирургическую инфекцию мягких тканей от ИПТС трудно, для установления окончательного диагноза необходимы результаты исследования крови, аспирированной из полости искусственного сустава жидкости и/или кости в области соединения цемента с протезом.

Клинические рекомендации

Выполняется одноэтапная артропластика, во время которой инфицированные участки иссекают, удаляют загрязнения из операционной области и немедленно устанавливают новый протез. Есть другой вариант: хирургическим путем удаляются все инородные тела, загрязненные участки кости и мягких тканей, после чего минимум 4 недели проводят парентеральную антимикробную терапию. Реконструкцию протеза выполняют, в зависимости от характера инфекции, через 3 месяца или через год.

В/в 4—6 нед:

Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг/сут (или
Нетилмицин 6—7,5 мг/кг/сут);
Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут +
Цефепим по 2,0 г 2 р/сут (или
Цефоперазон по 2,0 г 2—3 р/сут, или
Цефтазидим по 1,0—2,0 г 3 р/сут);
Ванкомицин по 1,0 г 2 р/сут +
Моксифлоксацин по 0,4 г 2 р/сут;
Оксациллин по 2,0 г 4—6 р/ сут +
Рифампицин 0,6—0,9 г/сут;
Моксифлоксацин по 0,4 г 2 р/сут +
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут.

После завершения парентеральной терапии часто назначают прием ЛС внутрь:

Моксифлоксацин по 0,5—0,75 г 2 р/сут 3—6 мес.

Оценка эффективности лечения

Клиническое выздоровление оценивают через 10—14 недель после завершения антимикробной терапии и определяют как полное исчезновение клинико-лабораторных и рентгенологических признаков воспаления.

Глава 15. Инфекции сердца и сосудов

Инфекции, связанные с катетеризацией сосудов (ИСКС) 409

Инфекции шунтов и трансплантатов 414

Цитомегаловирусная инфекция 416

Инфекционный эндокардит 418

Под ангиогенными инфекциями подразумеваются все инфекционные процессы, возникающие в полости сердца и крупных сосудов. Несмотря на условное, удобное для практики, деление их на **инфекции, связанные с катетеризацией сосудов**, **инфекции шунтов и трансплантатов**, **инфекционный эндокардит** и пр., все они объединены тремя важнейшими факторами. Во-первых, в их основе лежит процесс патологического свертывания крови, формирования сгустков и биопленок на естественных или искусственных поверхностях внутри сосудистой системы. Во-вторых, биопленки создают идеальные условия для последующей колонизации определенной патогенной флорой. В-третьих, при определенных условиях флора, колонизующая биопленки, способна к пролиферации, формированию очага или распространению инфекции с возникновением местной или генерализованной воспалительной реакции, формированию клинического феномена, называемого ангиогенной инфекцией.

Актуальность ангиогенных инфекций связана с рядом факторов, которые характеризуют современное развитие медицины. **Демографические факторы** включают в себя повышение среднего возраста жизни населения развитых стран, а следовательно, возрастание популяции, нуждающейся в проведении операций на сердце и крупных сосудах, трансплантации протезов сосудов, органов и суставов. **Медицинские факторы** связаны с возрастанием роли интенсивной медицины, применением инвазивных методов лечения, увеличением продолжительности катетеризации крупных сосудов и сердца. **Социальные факторы —** возрастание случаев летальности от инфекционных осложнений, увеличение продолжительности лечения, потребность в дополнительных ЛС.

Наиболее подробно изучены проблемы катетеризации центральных вен в заболеваниях, проистекающих от инфекционных осложнений. Поскольку ангиогенные инфекции возникают у различных категорий пациентов, подход к их профилактике, диагностике и лечению является мультидисциплинарным. Он требует системы эпидемиологического мониторинга, обучения медицинского персонала методам профилактики ангиогенных инфекций, усовершенствования клинических подходов к диагностике, своевременного применения микробиологического исследования, сочетания антимикробной терапии и специальных методов, необходимых в лечении этой категории пациентов.

Инфекции, связанные с катетеризацией сосудов (ИСКС)

Указатель описаний ЛС

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс *761*

Пенициллины
Оксациллин 840

Рифамицины
Рифампицин 865

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефтазидим 942

Это инфекции, возникающие в результате колонизации и инфицирования катетеров, установленных в сосудистое русло.

Эпидемиология

Инфекции, связанные с катетеризацией центральных вен, наблюдаются в 4—14% всех случаев катетеризации вен, при применении катетеров с раздувающимися баллонами (типа Сван—Ганса) — в 8—43%. Наиболее часто инфекции возникают в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии (7,7/1000 дней катетеризации), наиболее редко — в кардиологических (4,3/1000 дней катетеризации).

Этиология и патогенез

Высокая вероятность инфицирования наружной и внутренней поверхностей катетера, туннеля вокруг него и попадания микроорганизмов в кровь обусловлены тем, что:

- катетер — инородное тело в сосудистом русле;
- вокруг катетера имеется кожная рана;
- имеется свободный доступ из внешней среды через просвет катетера к сосудистой системе.

Возбудителем и катетер-ассоциированных инфекций является нозокомиальная микрофлора, как правило, высокорезистентная.

Основные возбудители

В начале 90-х годов основными возбудителями ИСКС были коагулазонегативные стафилококки (около 60%), золотистый стафилококк (около 30%) и грибы рода *Candida* (6—+7%), среди которых наиболее часто встречались *C. albicans* и *C. parapsilosis*. К числу редких возбудителей относились коринебактерии, *Bacillus spp.* и грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter spp., Pseudomonas spp., S. maltophilia*), чрезвычайно редких — микроорганизмы кишечной группы (*E. coli, K. pneumoniae*) и энтерококки.

В конце 90-х годов — 40% ИСКС вызывали стафилококки, 30% — грамотрицательные возбудители, 12% — грибы рода *Candida*, 12% — энтерококки.

Основные источники инфицирования катетеров

Кожа в области введения катетера — наиболее частый источник инфекции при непродолжительной катетеризации. Основные возбудители, попадающие с кожи, — коагулазонегативные и золотистые стафилококки, с объектов окружающей среды — грамотрицательные бактерии.

Павильон (замок) катетера — при продолжительной катетеризации (более трех недель) наиболее частый источник инфекции. Микроорганизмы попадают в павильон катетера с рук персонала при работе с катетером, а затем мигрируют по внутренней поверхности.

Очаги инфекции в различных органах (легких, желудочно-кишечном тракте, мочевыводящих путях и других). Очень редкий источник инфицирования — гематогенный. В случае, когда очагом является желудочно-кишечный тракт, около половины инфекций вызвано грибами рода *Candida*. Другие возбудители, распространяющиеся из легких и мочевых путей, — *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae.*

Контаминированные растворы — очень редкий источник инфицирования. Основные возбудители — грамотрицательные микроорганизмы (*Enterobacter spp., pseudomonas spp., Citrobacter spp., Serratia spp.*), редко — другие (например, *C. parapsilosis* и *Malassezia furfur*).

Факторы риска инфекции

- колонизация области катетеризации и павильона катетера;
- неправильный уход за катетером;
- применение неперфорированных полимерных пленок для фиксации катетера;
- нарушение сроков и условий хранения дезинфектантов для обработки катетера;
- длительная катетеризация;
- контаминация госпитальной флорой до катетеризации;
- катетеризация внутренней яремной вены многоканальными катетерами для гемодиализа;
- нейтропения;
- тромбирование катетера;
- материал катетера — поливинилхлорид, полиэтилен;
- наличие предшествующей ИСКС, в результате развития которой была проведена замена катетера.

При применении венозных периферических катетеров риск инфекции ежедневно возрастает на 1,3%, артериальных периферических катетеров — на 1,9%, центральных венозных катетеров — на 3,3%.

ИСКС реже развиваются у женщин, чем у мужчин.

Основные пути распространения инфекции

- с поверхности кожи, через кожную рану;
- через предметы внешней среды, руки медперсонала;
- гематогенная диссеминация.

В просвете сосуда на поверхности катетера быстро (в течение нескольких часов) образуется биопленка, состоящая из фибрина и фибронектина, которая способствует прикреплению микробов и, напротив, затрудняет фагоцитоз и проникновение антител и антибиотиков. После прикрепления к фибрину и фибронектину микробы участвуют в образовании биопленки (образуется гликокаликс). Степень адгезии микробов зависит не только от особенностей микроорганизмов, но и свойств катетера (электростатического заряда, поверхностного натяжения, гидрофобности и других).

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина складывается из местных (в области катетеризации) и системных признаков и симптомов.

Местные признаки и симптомы:

- гиперемия и отечность мягких тканей;
- болезненные ощущения (спонтанные или возникающие при манипуляции катетером);
- серозно-гнойное отделяемое из раны.

Признаки и симптомы локализованной, или генерализованной инфекции:

- повышение температуры тела (выше 37,8 °С);

Таблица 55. Определение вида инфекции, связанной с катетеризацией сосудов

Вид инфекции	Клинические и лабораторные признаки	Посев катетера	Посев крови
Контаминация катетера	Нет	< 15 КОЕ*	Нет роста
Колонизация катетера	Местное воспаление	> 15 КОЕ*	Нет роста
Инфекция, связанная с катетеризацией сосуда	Генерализованное воспаление	> 15 КОЕ*	Положительный
Сепсис, связанный с катетеризацией сосуда	Исчезают без АБТ** через 48 часов после удаления катетера или остаются при 72-часовой АБТ** без удаления катетера	> 15 КОЕ*	Положительный

* КОЕ — колониеобразующие единицы.
** АБТ — антибактериальная терапия.

- появление или усиление одышки;
- тахикардия;
- увеличение лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз основан на:
- клинической картине;
- результатах микробиологического исследования.

Микробиологическое исследование катетера

Для оценки контаминации катетера применяют посев:
- катетера (после удаления катетера из сосуда его дистальную часть прокатывают по плотной питательной среде). Он позволяет определить контаминацию **наружной** поверхности катетера (полуколичественный метод);
- проводника (стерильные проводники проводят через дистальный просвет катетера на глубину около 5 см). Этот посев дает возможность определить контаминацию **внутренней** поверхности катетера.

Для оценки контаминации внутренней и наружной поверхности катетера (количественный метод) необходимо специальное оборудование, позволяющее обработать дистальный конец удаленного катетера ультразвуком, вибрацией в вортексе или центрифугированием.

Недостатком всех выше указанных методов является необходимость удаления катетера.

В случае, когда удаление катетера нежелательно или невозможно, применяют количественный посев крови. С этой целью одинаковый объем крови забирают из катетера и периферической вены (путем венопункции) для посева.

Микробиологические признаки ИСКС:
- выделение из крови возбудителя, характерного для ИСКС;
- выделение из крови, взятой из катетера, того же возбудителя (вид, род), что и из венозной крови;
- одинаковый фенотип чувствительности к антибиотикам возбудителей, выделенных из крови, взятой из катетера, и из периферической вены;
- количество колоний, выросших из образца крови, взятой из катетера, превышающее количество колоний, выросших из образца крови, взятой из вены, более чем в 10 раз.

Рабочая схема определения вида ИСКС представлена в **таблице 55**.

Общие принципы лечения

При подозрении на ИСКС необходимо:
- провести посев крови из периферической вены и катетера (количественное определение);
- удалить катетер;
- при наличии показаний (инфильтрат в области туннеля катетера, гнойное отделяемое из раны) провести хирургическую обработку и дренирование гнойного очага;

- провести ультразвуковое исследование проходимости вены, в которой находился катетер, для выявления инфицированных пристеночных тромбов;
- выбрать адекватный режим эмпирической антимикробной терапии, основанный на предполагаемой этиологии и уровне резистентности возбудителей по принципам лечения эндокардита.

В стационарах с невысоким уровнем оксациллинрезистентных стафилококков:

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в:

Оксациллин по 2 г 4—6 р/сут +
Гентамицин 3—5 мг/кг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в:

Ванкомицин по 1 г 2 р/сут;
Цефазолин по 2 г 3 р/сут +
Гентамицин 3—5 мг/кг/сут.

В стационарах с высоким уровнем оксациллинрезистентных стафилококков:

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в:

Ванкомицин по 1 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в 2 р/сут:

Линезолид по 0,6 г;
Рифампицин по 0,3 г +
Моксифлоксацин по 0,4 г.

После выделения возбудителя из крови при необходимости проводят коррекцию антимикробной терапии на основании результатов изучения чувствительности выделенных штаммов. При отрицательных результатах микробиологического исследования и отсутствии положительного эффекта терапии в течение 2—3 дней (и удаленном катетере) к ванкомицину следует присоединить антимикробное ЛС, активное в отношении грамотрицательных микроорганизмов (цефалоспорин III—IV поколения, карбапенем или аминогликозид).

Продолжительность антимикробной терапии может варьироваться:

- при **неосложненных катетерных инфекциях** — 3—5 суток после удаления катетера;
- при развитии **ангиогенного катетерного сепсиса** — до нескольких недель.

При лечении ИСКС необходимо помнить о том, что катетеризация сосудов проводится для решения серьезных медицинских проблем, поэтому развитие катетерной инфекции или катетерного сепсиса обязательно сопровождается ухудшением течения основной патологии (декомпенсацией сахарного диабета, сердечно-сосудистой и дыхательной, почечной недостаточностью или недостаточностью других органов).

Профилактика

- Использование асептической техники катетеризации.
- Обучение медицинского персонала правильному уходу за катетером:
  - — Обработка кожи и наружной поверхности катетера эффективными дезинфицирующими ЛС.
  - — Местное применение антибиотиков (2% кожная мазь мупироцина для регулярной обработки места установки катетера).
  - — Импрегнация катетеров антимикробными ЛС.
  - — Ежедневное введение жидкостей через катетер и промывание раствором гепарина. Промывание катетера гепарином в сочетании с ванкомицином приводило к снижению колонизации его внутренней поверхности грамположительными бактериями, чувствительными к ванкомицину, по сравнению с промыванием гепарином, однако не снижало количества бактериемий.
  - — Раствор миноциклина + ЭДТА проявлял высокую активность в отношении метициллинрезистентных стафилококков, грамотрицательной флоры и *C. albicans*, тем не менее данных о его клинической эффективности пока недостаточно.
  - — Применение стерильных перчаток при работе с катетерами.
  - — Широкая обработка операционного поля.
  - — Использование при проведении катетеризации сосуда стерильных масок, халата и шапочки.

Достоверное снижение количества инфекций было получено при обработке кожи:

- раствором повидон-йода;
- 2% раствором хлоргексидина (в 4 раза более эффективен, чем 70% раствор спирта, 10% раствор повидон-йода и 0,5% раствор хлоргексидина);
- мазью с комбинацией полимиксина, неомицина и бацитрацина (недостатки: высокая стоимость, повышение риска грибковой колонизации и инфекции).

Замена катетера по проводнику не приводила к снижению риска ИСКС. В двух контролируемых исследованиях не выявлено преимуществ регулярной замены катетера по сравнению с заменой по клиническим показаниям. Более того, в одном исследовании показано, что регулярная замена катетера по проводнику повышает риск развития ангиогенной инфекции. В эксперименте смена катетера по проводнику не только увеличивала риск инфицирования нового катетера, но и способствовала появлению в легких мелких септических эмболов.

Ошибки и необоснованные назначения

По литературным данным, около 30% пациентов с ангиогенными (катетерными) инфекциями получают неадекватную эмпирическую антимикробную терапию. Летальность (62%) больных ангиогенными инфекциями, получавших неадекватную антимикробную терапию, была достоверно выше, чем у пациентов, получавших адекватное лечение (28%; $p < 0,001$). При регрессионном анализе показано, что неадекватная антимикробная терапия является независимым фактором неблагоприятного прогноза заболевания ($p < 0,001$). Наиболее часто неадекватную терапию регистрировали при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками (100%), Candida spp. (95%), оксациллинрезистентным S. aureus (33%), коагулазонегативными стафилококками (22%), P.aeruginosa (10%). Статистически достоверная корреляционная связь была обнаружена между неадекватной антимикробной терапией и летальностью ($p = 0,006$).

Инфекции шунтов и трансплантатов

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Пенициллины
Ампициллин 719
Бензилпенициллин 730
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефалексин 932
Оспексин *845*
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Постоянная или временная имплантация протезов и трансплантатов сопряжена с высоким риском инфекции (**табл. 56**). Кроме инфицирования протеза, бактериальная колонизация может приводить к нарушению его функционирования (даже при отсутствии клинических признаков инфекции): непроходимости стентов в билиарной системе, изменению формы трансплантатов молочных желез, повреждению зубных имплантантов и т. д.

Таблица 56. Частота возникновения инфекций, связанных с протезами и трансплантатами в США

Вид протеза или трансплантата	Количество трансплантаций в год	Риск инфекции, %
Центральный венозный катетер	5 000 000	3—8
Катетеризация мочевого пузыря	Десятки млн	10—30
Искусственный клапан сердца	85 000	1—3
Сосудистый трансплантат	45 000	2—10
Кардиостимуляторы	400 000	1—5
Искусственное сердце	700	50—100
Имплантанты полового члена	15 000	2—10
Протезы суставов	600 000	1—3
Фиксаторы переломов	2 000 000	5—10
Зубные имплантаты	1 000 000	5—10

Этиология инфекций, связанных с имплантацией искусственных протезов, существенно не отличается от инфекций, связанных с катетеризацией сосудов (см. выше). Принципы антимикробной профилактики и терапии сходны с принципами лечения госпитальных инфекций, связанных с катетеризацией сосудов.

Основные принципы забора органов

Забор органов, за исключением костного мозга, осуществляется специальными бригадами у трупов. Как правило, сердце и почки забирают у лиц моложе 50 лет, печень — в возрасте от 2 месяцев до 65 лет. При трансплантации почек, сердца и печени обычно проводится типирование по системе АВО. Типирование по антигенам главного комплекса гистосовместимости тканей (HLA) проводится в ограниченном числе случаев, хотя является важнейшим фактором успеха лечения при трансплантации костного мозга.

Основными **противопоказаниями** для забора донорского органа являются:

- онкологические заболевания;
- инфекции (пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, ветряная оспа, туберкулез, бактериемия).

Скрытая бактериемия выявляется с помощью оценки анамнеза заболевания, состояния пациента и посева крови. Необходимо исключить и другие инфекционные заболевания: сифилис, гепатиты B и C, ВИЧ-инфекцию (ВИЧ-1, ВИЧ-2), инфекции, вызванные Т-лимфотропным вирусом 1 типа и вирусом Эпштейна—Барра, опоясывающий лишай, токсоплазмоз, цитомегаловирусную инфекцию. Первичная цитомегаловирусная инфекция является фактором риска смерти пациентов после трансплантации сердца.

Отторжение трансплантата

Клинико-лабораторные признаки

У реципиентов солидных органов отторжение трансплантата может иметь сходные клинико-лабораторные признаки:

- лихорадка;
- миалгии;
- артралгии;
- лейкоцитоз.

Все эпизоды возникновения лихорадки следует рассматривать как вероятную реакцию отторжения.

Развитию инфекции способствует иммуносупрессивная терапия (циклоспорин, азатиоприн, кортикостероиды), проводимая для предотвращения отторжения трансплантата. Риск инфекции еще больше повышается при применении биологических ЛС, обладающих иммуносупрессивной активностью: антилимфоцитарных антител, антитимических глобулинов, мышиных моноклональных антител OKT3.

На фоне иммуносупрессивной терапии проявления инфекции могут быть неопределенными и атипичными, признаки воспаления выражены слабо.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При осмотре пациента важно обращать внимание на кожу и ротоглотку.

Показано проведение рентгенографии грудной клетки, исследование мочи и посев крови.

Дифференциальный диагноз

Реакции отторжения трансплантата следует дифференцировать с инфекцией. Дифференциальная диагностика очень сложна из-за схожих клинико-лабораторных проявлений. Часто диагноз может быть установлен только после морфологического исследования ткани трансплантата.

Лечение

При появлении лихорадки показано раннее (сразу после забора крови и отделяемого на микробиологическое исследование) эмпирическое назначение антимикробной терапии. Применение антибиотиков широкого спектра обосновано у пациентов с подозрением на бактериемию и сепсис.

Цитомегаловирусная инфекция

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Пенициллины
Ампициллин 719
Бензилпенициллин 730
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефалексин 932
Оспексин *845*
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Этиология и патогенез

Наиболее частый возбудитель инфекции после трансплантации — цитомегаловирус. Заболевание возникает в течение шести месяцев после операции и проявляется в виде:

- первичной инфекции у ранее неинфицированных реципиентов органов или продуктов крови от серопозитивных доноров;
- реактивации инфекции у ранее неинфицированных реципиентов органов из-за неспособности подавлять репликацию вируса в результате иммуносупрессии;
- реинфекции, наблюдаемой у серопозитивного реципиента после трансплантации от серопозитивного донора, имеющего вирус другого серотипа.

Клинические признаки и симптомы

- Лихорадка и недомогание.
- При первичной инфекции могут развиться пневмония, энцефалит, гепатит, вовлекаться другие органы, в том числе трансплантат.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) способна усиливать иммуносупрессию и приводить к развитию оппортунистических инфекций, вызванных пневмоцистами, нокардиями и листериями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Всем пациентам с подозрением на ЦМВИ для подтверждения диагноза необходимо провести посев крови и исследование мочи, а также определить наличие антигена или РНК-вируса. При лабораторном исследовании крови наблюдается лейкопения.

Тактика эмпирической антимикробной терапии

Решение о проведении антивирусной терапии (ганцикловир) принимается при наличии репликации вируса.

Профилактика инфекции у реципиентов солидных органов

Профилактика включает комплекс мероприятий.

Антимикробная профилактика хирургической инфекции

Перед трансплантацией почек:

Цефотаксим (2 г в/в непосредственно перед операцией, при продолжительности операции более 3 ч — повторное введение указанной дозы).

Перед трансплантацией сердца:

Цефазолин (1 г в/в перед операцией, затем каждые 8 ч 1—2 сут);

Цефуроксим (1,5 г в/в, затем каждые 12 ч 2 сут).

Санация полости рта перед трансплантацией с профилактическим применением антибиотиков (опасность бактериемии и инфекционного эндокардита):

Внутрь за час до начала процедуры:

Ампициллин 2 г;

Клиндамицин 300 мг;

Цефалексин 1 г.

Соблюдение санитарно-гигиенических мер

- Мытье рук персоналом.
- Изоляция реципиентов от других пациентов и посетителей (опасность передачи ОРВИ, туберкулеза).
- Деконтаминация воды и воздушных фильтров (легионеллы, аспергиллы).
- Предотвращение контактов с птицами (хламидии) и кошками (токсоплазмы).
- Ношение масок реципиентами в течение шести месяцев после трансплантации (профилактика респираторных инфекций).
- Контроль качества пищи (профилактика кишечных инфекций, сальмонеллы).

Вакцинация

Вакцинация проводится:

- против пневмококков и гриппа;
- против *H. influenzae* типа B — после спленэктомии;
- против ЦМВИ (живой ослабленной ЦМВ вакциной) — ЦМВ-серонегативным реципиентам органов от ЦМВ-серопозитивных доноров.

Применение цитомегаловирусного иммуноглобулина

Применение цитомелаговирусного иммуноглобулина ЦМВ — серонегативным реципиентам почек от ЦМВ — серопозитивных доноров обосновано у данной категории больных с экономической точки зрения.

Антимикробная профилактика оппортунистических инфекций

Антимикробная профилактика оппортунистических инфекций обычно не проводится. Однако имеются данные о:

- высокой эффективности ежедневного приема ко-тримоксазола в течение шести месяцев для снижения частоты инфекций мочевыделительных путей, вызванных пневмоцистами, нокардиями и листериями, у пациентов без уродинамических нарушений (иногда такой же режим профилактики рекомендуют после трансплантации сердца и печени);
- снижении частоты ЦМВИ у ЦМВ — серонегативных реципиентов почек от ЦМВ — серопозитивных доноров при пероральном прием ганцикловира;
- эффективности у реципиентов костного мозга для профилактики инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, перорального применения ко-тримоксазола в сочетании с неабсорбируемыми антибиотиками (ванкомицин, неомицин) и ацикловиром (400—600 мг/сут) в течение шести месяцев.

Этиологическая структура оппортунистических инфекций очень разнообразна. Существуют определенные закономерности или периоды, когда наиболее вероятно возникновение определенных инфекций:

- в первый месяц после трансплантации наиболее часто возникают **нозокомиальные инфекции**;
- со второго по шестой месяц — преимущественно **оппортунистические инфекции**;
- после шести месяцев — **внебольничные инфекции**.

Инфекционный эндокардит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Тобрамицин

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957

Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс 761

Пенициллины
Ампициллин 719
Ампициллин/сульбактам 721
Бензилпенициллин 730
Прокаин пенициллин G 3 мега 857
Оксациллин 840
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901

Полиены
Амфотерицин В 723

Рифамицины
Рифампицин 865

Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефепим 935
Максипим 810
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849

Инфекционный эндокардит — бактериальное, грибковое, риккетсиозное, хламидийное и, возможно, вирусное поражение клапанов сердца и эндокарда.

В понятие инфекционного эндокардита включают также инфекции сосудистого эндотелия, которые наблюдаются у пациентов с артериальными протоками, артериовенозными соустьями, коарктацией аорты и имеют сходные клинические проявления.

Классификация

Инфекционный эндокардит естественных клапанов.
Инфекционный эндокардит у внутривенных наркоманов.
Инфекционный эндокардит искусственных (протезированных) клапанов.

В зависимости от этиологии выделяют:

- бактериальный эндокардит (наиболее частая форма):
  — острый;
  — подострый;
- грибковый эндокардит, который обычно встречается у внутривенных наркоманов и пациентов с искусственными клапанами.

Этиология и патогенез

Основные возбудители эндокардита представлены в **таблице 57**.

Таблица 57. Основные возбудители инфекционного эндокардита

Возбудитель	Частота (%)
Стрептококки, в том числе:	50
▪ зеленящие	30
▪ группы D	20
Энтерококки	10
▪ негемолитические, микроаэрофильные, анаэробные и др.	10
Стафилококки	35
Бактерии группы HACEK *(Haemophilus, Actinomyces, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella),* псевдомонады, грамотрицательные бактерии кишечной группы, пневмококки, гонококки и др.	10
Грибы	5

У небольшой части пациентов (5—15%) не удается выделить возбудителя при повторных исследованиях крови. В подавляющем большинстве случаев это — пациенты с подострым эндокардитом. Наиболее распространенная причина — предшествующая антимикробная терапия. Чаще всего в таких случаях возбудителями являются грибы или микроорганизмы, требующие особых условий культивирования (*Coxiella burnetii, Chlamydia* spp.).

Поврежденный клапан сердца обычно инфицируют бактерии с низкой вирулентностью (зеленящие стрептококки). Заболевание развивается медленно, имеет подострое или хроническое течение. Образующиеся в области поврежденного эндотелия стерильные тромбоцитарно-фибринные тромбы превращаются в потенциальный очаг бактериальной инвазии.

Более вирулентные микроорганизмы (*S. aureus)* способны инфицировать нормальные клапаны, вызывать генерализованное воспаление и быструю деструкцию клапана. Самым распространенным возбудителем острого эндокардита является *S.aureus.*

Если не учитывать эндокардиты, возникающие у наркоманов, то поражения митрального и аортального клапанов встречаются одинаково часто, у внутривенных наркоманов это в основном трикуспидальный клапан. Вторичное поражение клапанов "правого сердца" может возникать в результате инфекции центральных венозных катетеров и катетеров в легочной артерии.

Клинические признаки и симптомы

Общие симптомы инфекционного эндокардита лишены специфичности:

- лихорадка;
- ознобы;
- слабость;
- усталость;
- отсутствие аппетита;
- профузное потоотделение по ночам;
- потеря веса;
- артралгия;
- миалгия;
- неврологические нарушения.

Характерные для эндокардита симптомы включают:

- сердечные шумы (у 85% пациентов);
- спленомегалию;
- петехиальную или геморрагическую сыпь на ладонях и стопах.

Вследствие эмболии сосудов могут развиваться:

- боль в животе (окклюзия мезентериальных или спланхнических артерий);
- боль в грудной клетке (окклюзия коронарных и легочных сосудов);
- гематурия (окклюзия сосудов почек);
- слепота (окклюзия сосудов сетчатки);
- неврологические нарушения (окклюзия сосудов головного мозга);
- бактериальный менингит, вызванный *S. aureus* или *S. pneumoniae* (эмболия инфицированных тромбов в сосуды головного мозга).

При подостром эндокардите обычно трудно выяснить точную дату возникновения симптомов. При остром эндокардите появление симптомов выражено более четко: возникает недомогание, боли в спине, артралгии и миалгии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В анамнезе, по данным ретроспективного анализа, у пациентов, перенесших эндокардит, имелись:

- пролапс митрального клапана — 10—50%;
- дегенеративные заболевания сердца — 10—20%;
- ревматическое поражение клапанов — менее чем у 15%;
- врожденные заболевания сердца — 10%;.
- различные хронические заболевания — около 50%.

Значительное количество нозокомиальных эндокардитов связано с бактериемией, развивающейся вследствие:

- инфекции внутривенных катетеров;
- послеоперационной раневой инфекции;
- урогенитальных манипуляций;
- парентерального питания;

- гемодиализа через артериовенозные шунты;
- имплантации водителей сердечного ритма.

Клиническая диагностика включает выявление характерных симптомов. На высокую вероятность эндокардита указывают симптомы, связанные с поражением сосудов в сочетании с лихорадкой и шумами в сердце.

Лабораторными признаками, сопутствующими эндокардиту, могут быть:

- повышение СОЭ;
- нормохромная анемия;
- лейкоцитоз;
- тромбоцитопения;
- микрогематурия.

Очень важными являются результаты микробиологического исследования крови (позитивные у 85—95% пациентов):

- при подозрении на острый эндокардит — до начала антимикробной терапии проводят посев крови, взятой путем венопункции три раза из разных вен с интервалом в 15—30 мин в течение 1—2 ч (использовать питательные среды, подходящие для роста аэробов и анаэробов);
- при подозрении на подострый эндокардит — в течение суток проводят трехкратный посев крови; при отсутствии роста флоры в течение 24—48 ч трехкратный посев крови необходимо повторить.

Положительный результат посева может быть получен даже при относительно продолжительном (до двух недель) применении неадекватной антибактериальной терапии. Из-за медленного роста некоторых возбудителей микробиологическое исследование иногда продолжается в течение трех недель.

- Для диагностики можно использовать посев и гистологическое исследование иссеченных участков кожи с эмболами.
- При эхокардиографии вегетации определяются:
  - у 65% пациентов при трансторакальной ЭхоКГ;
  - у 85—90% пациентов при трансэзофагеальной ЭхоКГ.

Эхокардиография дает возможность определить размер и локализацию вегетаций, состояние внутрисердечной гемодинамики, характер сопутствующей патологии сердца. Однако отсутствие характерных эхокардиографических признаков не позволяет исключить эндокардит у пациентов с сомнительными клиническими признаками.

Общие принципы фармакотерапии

Для лечения эндокардита применяют бактерицидные антибиотики в высоких дозах на протяжении длительного времени. Доза, продолжительность применения антибиотика и необходимость комбинированной терапии определяются с учетом минимальной подавляющей (МПК) и минимальной бактерицидной (МБК) концентраций в отношении выделенного возбудителя.

Выделенные у больных возбудители эндокардита рекомендуют хранить в течение нескольких месяцев для того, чтобы в случае низкой эффективности стартовой антимикробной терапии или развития осложнений можно было бы определить чувствительность к более широкому спектру антибактериальных ЛС.

- При тяжелом состоянии пациента требуется срочное эмпирическое назначение антибиотиков до получения результатов бактериологического исследования. Антимикробную терапию начинают после повторных заборов крови (в течение 1 ч).
- При подостром, хроническом течении или нехарактерной клинической картине рекомендуют этиотропную антибактериальную терапию. Лечение может быть отсрочено на 24—48 ч (до получения результатов микробиологического исследования).

Ниже представлены схемы фармакотерапии эндокардита взрослых больных с нормальной функцией почек.

Этиотропная фармакотерапия

Группа S. viridans, S. bovis
МПК бензилпенициллина < 0,2 мг/л

При высокой чувствительности зеленящих стрептококков рекомендовано:

В/в 4 нед:
Бензилпенициллин по 2—3 млн ЕД каждые 4 ч.
В/в или в/м 4 нед:
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут.

Однократное введение в сутки позволяет использовать цефтриаксон в амбулаторной практике. Двухнедельный курс комбинации цефтриаксона с нетилмицином внутривенно 1 раз в сутки в клинических исследованиях был равен по эффективности двухнедельному курсу пенициллина и гентамицина.

При высокой чувствительности стрептококков, продолжительности заболевания более трех месяцев или наличии осложнений пациентам без противопоказаний к применению аминогликозидов (относительное противопоказание — пожилой возраст, когда повышен риск почечной недостаточности, слуховых или вестибулярных расстройств) рекомендовано:
В/в 2 недели:
Пенициллин по 2—3 млн ЕД каждые 4 ч +
Гентамицин по 1 мг/кг каждые 8 ч, затем 2 нед только пенициллин.

При неосложненном эндокардите, высокой чувствительности возбудителя пациентам без факторов риска токсических эффектов (противопоказания — шок, внутрисердечные абсцессы, внесердечные очаги инфекции и длительность заболевания более 3 мес) рекомендовано:
В/в 2 нед:
Бензилпенициллин по 2—3 млн ЕД каждые 4 ч +
Гентамицин по 1 мг/кг каждые 8 ч.
МПК пенициллина 0,2—0,4 мг/л
В/в 4 нед:
Бензилпенициллин по 3—4 млн ЕД каждые 4 ч +
Гентамицин по 1 мг/кг каждые 8 ч;
Ванкомицин по 15 мг/кг или по 1 г каждые 12 ч.
МПК пенициллина 1 мг/л и выше
В/в 4—6 нед:
Ампициллин по 2 г 6 р/сут +
Гентамицин по 1—1,5 мг/кг 3 р/ сут;
Бензилпенициллин по 4—5 млн ЕД каждые 4 ч +
Гентамицин по 1—1,5 мг/кг 3 р/ сут
Ванкомицин по 1 г 2 р/сут +
Гентамицин по 1—1,5 мг/кг 3 р/сут.

E. faecalis, чувствительный к ампициллину/пенициллину

В случае позднего начала лечения (более 3 недель) проводят 6-недельный курс лечения (пациентам со сниженной функцией почек необходима коррекция доз):
В/в 4—6 нед:
Ампициллин по 2 г 6 р/сут;
Бензилпенициллин по 4—5 млн ЕД 6 р/сут +
Гентамицин по 3 мг/кг 3 р/сут.

В случае чувствительности к ампициллину и высокой устойчивости к аминогликозидам (МПК стрептомицина > 2000 мг/л, МПК гентамицина > 500 мг/л)
В/в 6 р/сут 8—12 нед:
Ампициллин по 2 г;
Пенициллин по 4—5 млн ЕД.

E. faecalis, продуцирующий бета-лактамазы; чувствительный к гентамицину
В/в 4—6 нед:
Ампициллин/сульбактам по 3 г 4 р/сут +
Гентамицин по 1—1,5 мг/кг 3 р/сут;
Ампициллин/сульбактам по 3 г 4 р/сут +
Ванкомицин по 15 мг/кг или 1 г 2 р/сут.

E. faecalis, непродуцирующий бета-лактамазы; чувствительный к аминогликозидам; МПК пенициллина > 16 мг/л
В/в 4—6 нед:
Ванкомицин по 15 мг/кг или по 1 г 2 р/сут +
Гентамицин по 1—1,5 мг/кг 3 р/сут.

Высок риск нефротоксичности: необходим мониторинг концентрации ЛС в крови и мониторинг функции почек.

E. faecalis, E. faecium, резистентные к пенициллину/ампициллину, аминогликозидам, ванкомицину

При выделении резистентной флоры следует незамедлительно решить с кардиохирургом вопрос о необходимости оперативного

лечения. Клиническая эффективность антимикробной терапии не превышает 50%:
В/в 4—6 нед:
Линезолид по 600 мг 2 р/ сут.

При высокой степени резистентности к аминогликозидам применяют большие дозы бета-лактамов, продолжительность лечения увеличивают до 8—12 недель.

S. aureus, коагулазонегативные стафилококки
Оксациллинчувствительный S. aureus
В/в 4 нед:
Оксациллин по 2 г 6 р/сут.
В/в:
Оксациллин по 2 г 6 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут 3—5 сут, затем до 4—6 нед только оксациллин.
Цефазолин по 2 г 3 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут 3—5 сут, затем до 4—6 нед только цефазолин.

Имеющиеся данные об укорочении периода бактериемии и степени разрушения клапанов при сочетанном применении бета-лактамов и аминогликозидов не подтверждены в клинических исследованиях.

Для лечения неосложненных эндокардитов правых отделов сердца у наркоманов применялись короткие курсы лечения (2 недели) комбинацией ингибитор-защищенных пенициллинов и аминогликозидов.
Оксациллинрезистентный S. aureus

Вне зависимости от чувствительности in vitro к бета-лактамным антибиотикам назначают ванкомицин (ЛС выбора, однако его применение ограничивают плохая пенетрационная способность, высокая частота токсических реакций, необходимость продолжительной капельной инфузии) или линезолид (имеет фармакодинамические преимущества перед ванкомицином, однако его эффективность требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях).
В/в 2 р/сут 4—6 нед:
Ванкомицин по 15 мг/кг или по 1 г;
Линезолид по 600 мг.

Имеются отдельные сообщения об эффективности комбинированной пероральной терапии рифампицином (по 300 мг 2 р/сут) и моксифлоксацином (по 750 мг 2 р/сут) в течение 4 недель.

HACEK (H. parainfluenzae, H. aphrophilus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella)
В/в или в/м 4 нед:
Цефтриаксон 2 г 1 р/сут.
В/в 4 нед:
Ампициллин/сульбактам по 3 г 4 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут.

P. aeruginosa
В/в 6 нед:
Тобрамицин 5—8 мг/кг/сут +
Тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 4 р/сут;
Тобрамицин 5—8 мг/кг/сут +
Пиперациллин/тазобактам по 3,375 г 4 р/сут или по 4,5 г 3 р/сут;
Цефепим по 2 г 3 р/сут;
Цефтазидим по 2 г 3 р/сут.

Другие грамотрицательные микроорганизмы

Для лечения эндокардитов, вызванных другой грамотрицательной микрофлорой, применяют комбинацию бета-лактамных антибиотиков, активных в отношении определенного возбудителя, и гентамицина в течение 4—6 недель.

Эндокардит, вызванный грибами

При грибковых эндокардитах в большинстве случаев показано раннее хирургическое лечение.
Основным противогрибковым ЛС является амфотерицин В:
В/в 1 р/сут 14 сут:
Амфотерицин В 0,5 мг/кг.
Затем — внутрь 14 сут:
Флуконазол 400 мг.

Общая продолжительность лечения зависит от динамики эхокардиографических данных и повторных исследований гемокультуры.

Имеется опыт монотерапии флуконазолом:
В/в 1 р/сут 7 сут:
Флуконазол 400 мг.
Затем — внутрь 14 сут:
Флуконазол 400 мг.

Эмпирическая терапия

Острый инфекционный эндокардит
Антимикробную терапию следует начинать незамедлительно (после трехкратного забора крови для микробиологического исследования в течение 1—2 ч). ЛС выбора являются антибиотики, активные в отношении *S. aureus* (основного возбудителя):
В/в:
Оксациллин по 2 г 6 р/сут;
Цефазолин по 2 г 3 р/сут 4—6 нед +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут 3—5 сут.

При подозрении на острый бактериальный эндокардит, вызванный резистентными стафилококками или энтерококками, назначают
В/в:
Ванкомицин по 1 г 2 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут.

Больным с высоким риском нефротоксического эффекта вместо ванкомицина можно применять:
Рифампицин в/в по 300—450 мг 2 р/сут.

После получения результатов микробиологического исследования возможно проведение коррекции режима антибактериальной терапии.

Подострый инфекционный эндокардит (нативный клапан)
В/в 4 нед:
Ампициллин по 2 г 6 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут;
Бензилпенициллин по 3—4 млн ЕД 6 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/ сут.

При нормализации температуры в течение недели после начала антимикробной терапии лечение следует продолжить в течение четырех недель. При неэффективности лечения и/или сомнении в диагнозе необходимо обсудить показания к хирургическому лечению.

Подострый инфекционный эндокардит трику спидального клапана (у внутривенных наркоманов)
ЛС выбора (схемы лечения):
В/в 2—4 нед:
Оксациллин по 2 г 6 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в 3 р/сут 2—4 нед:
Цефазолин по 2 г +
Гентамицин по 1 мг/кг.
В/в 4 нед:
Ванкомицин по 1 г 2 р/сут +
Гентамицин по 1 мг/кг 3 р/сут.
В/в или внутрь 4 нед:
Линезолид по 0,6 г 2 р/сут.

Инфекционный эндокардит искусственного клапана
4—6 нед:
Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут +
Гентамицин в/в по 1 мг/кг 3 р/сут +
Рифампицин в/в или внутрь по 0,3—0,45 г 2 р/сут.

Глава 16. Инфекции центральной нервной системы

Бактериальный менингит 425

Бактериальные абсцессы мозга 432

Инфекции центральной нервной системы (ЦНС) представляют угрозу жизни, требуют госпитализации, проведения этиотропной и патогенетической терапии. Они могут быть как самостоятельными заболеваниями, так и следствием других бактериальных инфекций, сопровождающихся бактериемией, либо контаминации мозга при открытых травмах черепа, нейрохирургических операциях, имплантации инородных тел (вентрикулярные дренажи и т. п.). Лечение инфекций ЦНС обязательно включает антимикробную терапию, осуществляемую препаратами, проникающими в ликвор.

Бактериальный менингит

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Амикацин 708
Гентамицин 742
Тобрамицин

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Карбапенемы
Меропенем 815

Монобактамы
Азтреонам 706

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс *761*

Пенициллины
Ампициллин 719
Бензилпенициллин 730
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*
Оксациллин 840

Рифамицины
Рифампицин 865

Сульфаниламиды комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Фениколы
Хлорамфеникол 921

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим *810*
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Менингит — воспаление оболочек мозга, проявляющееся характерной клинической картиной и сопровождающееся повышением количества лейкоцитов в спинномозговой жидкости (СМЖ, ликвор).

Классификация

Бактериальные менингиты подразделяются на:
- **острые;**
- **хронические.**
- **первичные;**
- **вторичные.**

Эпидемиология

По различным данным, эти заболевания встречаются с частотой 3—4 случая на 100 тыс. населения. Значительная часть менингитов (около 40%) развивается в стационарах и характеризуется наиболее высокой летальностью (35%).

Этиология

Наиболее частым возбудителем менингита у детей 1—5 лет и у взрослых молодого возраста является *Neisseria meningitidis* (до 50%). Чаще спорадическая заболеваемость связана с менингококками серогруппы B, однако эпидемиологическое значение принадлежит и менингококкам серогрупп A и C.

Пневмококковый менингит чаще возникает у взрослых (30% гнойных менингитов, летальность — 19—26 %). Как правило, имеются очаги первичной пневмококковой инфекции: пневмония, средний отит, мастоидит, синусит и другие. Пневмококки — наиболее частые возбудители менингитов, связанных с ликвореей (врожденной, в результате травмы — перелома основания черепа).

Факторы риска:
- спленэктомия;
- миеломная болезнь;
- гипогаммаглобулинемия, алкоголизм;
- хроническая почечная и печеночная недостаточность;
- сахарный диабет;
- злокачественные новообразования.

Haemophilus influenzae — наиболее частый возбудитель менингита у детей первого года жизни (10%, летальность — 3—6%). Обычно это капсульные штаммы серотипа b. Выделение этого возбудителя у старших детей указывает на высокую вероятность хронической или сопутствующей патологии: синусита, среднего отита, эпиглоттита.

Менингиты, вызванные *Listeria monocytogenes,* составляют 2—3% (главным образом у новорожденных, при этом источником инфекции может быть мать), летальность — 22—29%. Более чем в 90% случаев встречаются серотипы Ia, Ib, Ivb.

Факторы риска у взрослых:
- алкоголизм;
- онкологические заболевания;
- иммунологические нарушения клеточного звена после трансплантации органов и иммуносупрессивной терапии;
- пожилой и старческий возраст.

Стрептококки группы В обычно являются возбудителями менингита новорожденных (3—6% случаев, летальность — 12—27%). Риск передачи от матери возрастает при высокой контаминации родовых путей (15—40% женщин — бессимптомные носители). У большинства заболевших новорожденных выделяется субтип III.

Факторы риска у взрослых пациентов:
- пожилой возраст;
- диабет, коллагенозы;
- сердечно-сосудистая патология;
- онкологические заболевания;
- почечная и печеночная недостаточность;
- лечение кортикостероидами.

При инфицировании в результате открытой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или нейрохирургических операций возбудителями являются грамотрицательные аэробы **(***Klebsiella spp., E. coli, S. marcescens, P. aeruginosa, Salmonella spp.).*

Факторы риска:
- новорожденные;
- пожилой возраст;
- иммунные нарушения;
- грамотрицательный сепсис.

Стафилококковый менингит возникает в раннем послеоперационном периоде:
- после ЧМТ и нейрохирургических операций (35%);
- у пациентов с вентрикулярными шунтами или постоянными эпидуральными катетерами (20% — больные инфекционным эндокардитом и эпидуритом).

Факторы риска:
- сахарный диабет;
- алкоголизм;
- хронический гемодиализ;
- внутривенная наркомания;
- онкологические заболевания.

Другими причинами **внебольничного стафилококкового менингита** могут быть синусит, остеомиелит и пневмония. Летальность — 14—77%. У пациентов с церебральными шунтами наиболее часто встречается *S. epidermidis*.

Nocardia spp. являются редкими возбудителями бактериального менингита у больных:
- с иммунными нарушениями;
- с открытой ЧМТ;
- с онкологическими заболеваниями;
- с хроническим грануломатозом;
- с саркоидозом;
- перенесших манипуляции на ликвороносных путях.

Энтерококки и анаэробы рассматриваются как этиологически значимые возбудители только при наличии очагов инфекции:
- отита;
- синусита;
- фарингита, абсцесса мозга;
- опухолей или недавних операций на голове, шее; раневой инфекции.

Дифтероиды могут быть причиной менингитов только у больных с шунтами ЦНС.

Патогенез

Пути проникновения инфекции:
- лимфогенный;
- гематогенный;
- контактный.

Лимфогенный — при первичных острых менингитах (менингококковый, пневмококковый и гемофильный): носительство флоры на слизистой верхних дыхательных путей создает условия для ее проникновения в подслизистый слой и последующего лимфогенного распространения в субарахноидальное пространство.

В результате **гематогенного** (бактериемия) или **контактного** (синуситы, травмы, операции, дренажи) **распространения инфекции** возникают **вторичные менингиты.** При гематогенном распространении, как правило, имеется первичный очаг (пневмо-

ния, инфекции кожи и мягких тканей головы и шеи, эндокардит). При гематогенной диссеминации развиваются микроэмболии коры головного мозга.

Контактное распространение менингитов характерно для гнойных очагов в синусах, среднем ухе, сосцевидном отростке. Инфекция может распространяться из полости носа или среднего уха при наличии врожденной или приобретенной (перелом основания черепа) ликвореи. Инфицирование может происходить и в результате открытой черепно-мозговой травмы, нейрохирургической операции, дренирования или шунтирования субарахноидального пространства.

Попадание возбудителей в субарахноидальное пространство приводит к фагоцитозу их нейроглиальными клетками, активации, выделению цитокинов и повышению проницаемости эндотелия сосудов, пропотеванию белков и хемотаксису лейкоцитов в СМЖ. Увеличение объема СМЖ и интерстициального пространства мозга ведет к повышению внутричерепного давления (ВЧД), нарушению кровообращения, грыжеобразованию и дислокации головного мозга, нарушению сознания, дыхания и кровообращения.

Клинические признаки и симптомы

- Лихорадка.
- Головная боль с тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения (может уменьшаться после люмбальной пункции).
- Менингеальный синдром.
- Очаговая неврологическая симптоматика (поражение черепных нервов, нистагм, атаксия).
- Судорожный синдром (наиболее часто возникает при менингите, вызванном *L.monocytogenes*).
- Нарушение сознания.
- Артериальная гипертензия.
- Брадикардия.
- Характерная кожная сыпь — эритематозная или пятнистая вначале, затем полиморфная геморрагическая (на конечностях).
- Ликворея (обычно при менингитах, вызванных *S.pneumoniae*).

У пожилых пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, а также при СПИДе клиника может быть стертой и проявляться на начальных этапах сонливостью, невысокой температурой тела и минимальной неврологической симптоматикой.

У пациентов с закрытой ЧМТ могут быть признаки менингизма; для исключения менингита необходима люмбальная пункция.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Люмбальная пункция (ЛП):
  - — повышение ликворного давления;
  - — количество лейкоцитов СМЖ повышено и составляет 1000—5000/мкл, нейтрофильный цитоз, в 10% случаев — лимфоцитарный — при неонатальных менингитах, вызванных грамотрицательной флорой или L.monocytogenes. При низком цитозе (0—20/мкл) и высокой концентрации бактерий прогноз ухудшается. Крайне редко цитоз отсутствует — у новорожденных (15%) и детей в возрасте до четырех лет;
  - — снижение глюкозы в ликворе (<40 мг%) и соотношения "глюкоза СМЖ/крови" менее 0,31;
  - — повышение уровня белка СМЖ;
- Окраска мазков ликвора по Граму. При концентрации возбудителя $<10^3$ КОЕ/мл он выявляется в 25%, при концентрации $>10^5$ КОЕ/мл — в 97% случаев. Вероятность выявления возбудителя после начала антибактериальной терапии снижается;

Методы экспресс-диагностики ликвора:

- Встречный иммуноэлектрофорез СМЖ (выявление специфических антигенов менингококков серотипов A, C, Y, W135; H.influenzae типа b; пневмококков; стрептококков группы B типа III; E. coli K1);
- Ко-агглютинация и латекс-агглютинация (выявление антигенов H.influenzae типа b, S.pneumoniae, N.meningitidis, E. coli K1, стрептококков группы B).

Общие принципы фармакотерапии

Первый шаг — ЛП для снижения ВЧД и выявления цитоза СМЖ. При гнойном менингите эмпирическую антимикробную терапию выбирают на основании окраски мазков ликвора по Граму и методов экспресс-диагностики. Однако если возбудитель не будет выявлен этими методами, или они не могут быть проведены в течение получаса после ЛП, эмпирическая антимикробная терапия начинается неотложно и определяется на основании возраста пациента и сопутствующих заболеваний.

Эмпирическая антимикробная терапия

Возраст 0—4 недели:

В/в:

Ампициллин 200—300 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Цефотаксим 200 мг/кг/сут каждые 6—8 ч;
Ампициллин 200—300 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Амикацин 20—30 мг/кг/сут каждые 8 ч.

В/в и эндолюмбально:

Ампициллин в/в 200—300 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Гентамицин в/в 7,5 мг/кг/сут каждые 8 ч ±
Гентамицин эндолюмбально 4—8 мг каждые 24 ч;
Ампициллин в/в 200—300 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Тобрамицин в/в 7,5 мг/кг/сут каждые 8 ч ±
Тобрамицин эндолюмбально 4—8 мг каждые 24 ч.

Возраст 4—12 недель:

В/в:

Ампициллин 200—300 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Цефотаксим 200 мг/кг/сут каждые 6—8 ч;
Ампициллин 200—300 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Цефтриаксон 80—100 мг/кг/сут каждые 12 ч.

Возраст 3 месяца — 18 лет:

В/в:

Цефотаксим 200 мг/кг/сут каждые 6—8 ч (старше 14 лет — 2 г/сут каждые 6—8 ч);
Цефтриаксон 80—100 мг/кг/сут (старше 14 лет — 4 г/сут) каждые 12 ч
Ампициллин 200—300 мг/кг/сут (старше 12 лет — 12 г/сут) каждые 6 ч +
Хлорамфеникол 75—100 мг/кг/сут каждые 6 ч.

Возраст 18 — 50 лет:

В/в:

Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

Возраст старше 50 лет:

В/в:

Ампициллин 12 г/сут каждые 4 ч +
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

Пациенты с нарушениями иммунитета

Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч) +
Цефтазидим в/в 6 г/сут каждые 8 ч +
Ампициллин в/в 12 г/сут каждые 4 ч.

При менингите, связанном с переломом основания черепа

В/в:

Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

При менингитах вследствие открытой ЧМТ, нейрохирургических операций или цереброспинального шунта

Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут каждые 12 ч.

При выявленном или предполагаемом инфицировании синегнойной палочкой

Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч) +
Цефтазидим в/в 6 г/сут каждые 8 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут каждые 12 ч;

Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч) +
Меропенем в/в 6 г/сут каждые 8 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут каждые 12 ч.

При менингитах вследствие сепсиса

Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг/сут каждые 24 ч) +
Цефтазидим в/в 6 г/сут каждые 8 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут каждые 12 ч;
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг/сут каждые 24 ч) +
Цефепим в/в по 6 г/сут каждые 8 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут каждые 12 ч;
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг/сут каждые 24 ч) +
Меропенем в/в 6 г/сут каждые 8 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут каждые 12 ч.

При отсутствии подозрения на синегнойную инфекцию

Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг/сут через 24 ч) +
Цефотаксим в/в 8—12 г/сут каждые 4—6 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут через 12 ч;
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг/сут через 24 ч) +
Цефтриаксон в/в 4 г/сут каждые 12 ч ±
Рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут через 12 ч.

Этиотропная антимикробная терапия

H. influenzae

При выявлении штаммов, чувствительных к ампициллину:

ЛС выбора (схемы лечения):
Ампициллин в/в 12 г/сут через 4 ч.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Хлорамфеникол 4—6 г/сут каждые 6 ч;
Цефепим 6 г/сут каждые 8 ч;
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

При выявлении штаммов, устойчивых к ампициллину:

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в:
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Азтреонам 6—8 г/сут каждые 6—8 ч;
Меропенем в/в 6 г/сут каждые 8 ч;
Хлорамфеникол 4 —6 г/сут каждые 6 ч;
Цефепим 6 г/сут каждые 8 ч.

N. meningitidis

ЛС выбора (схемы лечения):
Бензилпенициллин в/в 24 млн ЕД/сут через 4 ч.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Хлорамфеникол 4—6 г/сут каждые 6 ч;
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

S. pneumoniae

Пенициллиночувствительные штаммы:

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в каждые 4 ч:
Ампициллин 12 г/сут;
Бензилпенициллин 24 млн ЕД/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Хлорамфеникол 4—6 г/сут каждые 6 ч;
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

Штаммы с промежуточной резистентностью к пенициллину:

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в:
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч ±

Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч;
Меропенем в/в 6 г/сут каждые 8 ч.

Штаммы с высокой резистентностью к пенициллину:

ЛС выбора (схемы лечения):
Ванкомицин 2—3 г/сут каждые 8—12 ч ± Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч+
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Ванкомицин 2—3 г/сут каждые 8—12 ч ± Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч +
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут через 8—12 ч (± эндолюмбально 5—20 мг через 24 ч) + меропенем в/в 6 г/сут через 8 ч ± рифампицин в/в 0,6—0,9 г/сут через 12 ч
Линезолид в/в 1,2 г/сут через 12 ч.

L. monocytogenes

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в каждые 4 ч:
Ампициллин 12 г/сут;
Бензилпенициллин 24 млн ЕД/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ко-тримоксазол в/в 10 мг/кг/сут (по триметоприму) через 12 ч.

S. agalactiae

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в каждые 4 ч:
Ампициллин 12 г/сут;
Бензилпенициллин 24 млн ЕД/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Ванкомицин 2—3 г/сут каждые 8—12 ч (при аллергии на бета-лактамы);
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

Enterobacteriaceae

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в:
Цефепим 6 г/сут каждые 8 ч;
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в:
Азтреонам 6—8 г/сут каждые 6—8 ч;
Ко-тримоксазол 10 мг/кг/сут (по триметоприму) каждые 12 ч;
Меропенем 6 г/сут каждые 8 ч.

P. aeruginosa

ЛС выбора (схемы лечения):
Цефтазидим в/в 6 г/сут через 8 ч.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/в через 8 ч:
Меропенем 6 г/сут;
Цефепим 6 г/сут.

S. aureus

Метициллинчувствительные штаммы:

ЛС выбора (схемы лечения):
Оксациллин в/в 9—12 г/сут через 4 ч.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг/сут каждые 24 ч.

Метициллинрезистентные штаммы:

ЛС выбора (схемы лечения):
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг/сут каждые 24 ч.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ванкомицин 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Рифампицин 0,6—0,9 г/сут каждые 12 ч;
Линезолид 1,2 г/сут каждые 12 ч.

B. fragilis

ЛС выбора (схемы лечения):
Метронидазол в/в 30 мг/кг/сут через 6 ч.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ко-тримоксазол в/в 10 мг/кг/сут (по триметоприму) через 12 ч
Хлорамфеникол в/в 4—6 г/сут через 6 ч.

Продолжительность лечения определяется индивидуально. При менингококковом менингите — в среднем 7 дней; пневмококковом — 10—14 дней; листериозном, стрептококковом, стафилококковом — 14—21 день; при менингите, вызванном грамотрицательной флорой, — до трех не-

дель. Критерии прекращения антибиотикотерапии: клинические признаки выздоровления, продолжительность стационарного лечения не менее шести суток; нормальная температура тела в течение 24—48 часов; отсутствие неврологических нарушений, судорожной активности, необходимости внутривенного введения жидкостей.

Сопутствующее лечение:

- дексаметазон (внутривенно 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение четырех дней) детям с бактериальными менингитами, вызванными *H. influenzae type b.* У вакцинированных больных эффективность кортикостероидов может быть снижена. Взрослым или пациентам с менингитами другой этиологии дексаметазон не рекомендуется, за исключением случаев нарушения сознания, отека мозга, высокой внутричерепной гипертензии. Применение дексаметазона нежелательно больными, получающим ванкомицин, из-за снижения концентрации ванкомицина в СМЖ;
- снижение ВЧД — гиперосмолярные растворы (маннитол); кортикостероиды; пероральный прием глицерина; гипервентиляция с уровнем $PaCO_2$ 27—30 мм рт. ст. При неэффективности указанных методов лечения могут применяться высокие дозы барбитуратов.

Профилактика бактериальных менингитов

H. influenzae

Химиопрофилактика (ХП). В отсутствие ХП риск инфекции повышен в течение одного месяца после контакта с больным. Он наиболее высок у детей младше двух лет. Препаратом выбора для взрослых и детей младше двух лет, не посещающих детские дошкольные учреждения, является рифампицин (20 мг/кг/сут, максимальная доза 600 мг в течение четырех дней). ХП не рекомендуется детям двух лет и старше при контакте в яслях, если возникает не более двух случаев заболевания в течение 60 дней. Для детей младше двух лет вопрос о ХП решается индивидуально. Рифампицин не рекомендуется применять беременным женщинам при контакте с инфицированными детьми, т. к. влияние ХП на плод не исследовано.

Иммунопрофилактика. Вакцинацию детей старше 60 месяцев конъюгированной вакциной против H. influenzae type b следует проводить при аспленении, серповидно-клеточной анемии, онкологических заболеваниях, иммуносупрессивной терапии.

N. meningitidilis

Химиопрофилактика. ХП рекомендуется лицам, контактировавшим с больными генерализованной инфекцией в быту, а также в детских учреждениях и организованных коллективах. ХП может потребоваться при выписке из стационара, т. к. антимикробные препараты (высокие дозы пенициллина или хлорамфеникола) не приводят к эрадикации менингококков из носоглотки колонизованных пациентов.

ЛС выбора (схемы лечения):

Рифампицин через 12 ч 2 сут
взрослым — 600 мг;
новорожденным — 10 мг/кг;
детям старше одного месяца — 5 мг/кг.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Цефтриаксон (250 мг в/м взрослым, 125 мг детям)
Моксифлоксацин (только взрослым однократно 500 или 750 мг).

Иммунопрофилактика. Вакцинацию четырехвалентной менингококковой вакциной (против серогрупп A, C, Y, и W135) проводят дополнительно к ХП при дефиците терминальных компонентов комплемента и пропердина, аспленении, перед поездкой в эндемичные или эпидемические очаги, новобранцам.

S. pneumoniae

Иммунопрофилактика. 23-валентную пневмококковую вакцину назначают с профилактической целью пациентам старше двух лет с высоким риском пневмококкового сепсиса; пациентам старше 65 лет; больным сахарным диабетом, сердечной недостаточностью; лицам с заболеваниями печени и почек, тяжелыми заболеваниями сердца и легких, алкоголизмом, аспленией, множественной миеломой, ликвореей, инфицированным ВИЧ.

Бактериальные абсцессы мозга

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Амикацин 708
Гентамицин 742

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Карбапенемы
Меропенем 815

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Ампициллин 719
Бензилпенициллин 730
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*
Оксациллин 840

Сульфаниламиды комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим *810*
Цефотаксим 940
Клафоран *785*
Тиротакс *902*
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Этиология

Наиболее частыми (60—70%) возбудителями абсцесса мозга являются стрептококки — S. milleri (или S. intermedius), являющиеся нормальной флорой полости рта, червеобразного отростка, полового тракта женщин. S. aureus выделяется в 10—15% случаев абсцессов мозга у больных с эндокардитом или черепно-мозговой травмой. Bacteroides spp. выделяют в 20—40% случаев, часто в смешанной культуре. Кишечную грамотрицательную флору (E. coli, Klebsiella spp., Pseudomonas spp.) выделяют в 23—33% у пациентов с гнойным отитом или иммунологическими нарушениями. Другие бактерии выделяются реже (менее 1% случаев).

Клинические признаки и симптомы

Бактериальные абсцессы мозга могут протекать в острой и хронической формах.

Клинические проявления в большей степени зависят от величины абсцесса, чем от системных проявлений инфекции):

- головная боль;
- тошнота и рвота;
- судорожный синдром;
- ригидность затылочных мышц;
- отек соска зрительного нерва;
- нарушение сознания;
- очаговая неврологическая симптоматика;
- лихорадка.

Клинические признаки, характерные для абсцессов определенной локализации:

- лобной доли — головная боль, сонливость, невнимание и нарушение сознания; гемипарезы и моторная афазия;
- мозжечка — атаксия, нистагм, рвота, дисметрия;
- теменной области — головная боль, афазия, нарушение полей зрения (верхняя гемианопсия);
- ствола мозга — парез лицевого нерва, лихорадка, головная боль, гемипарез, дисфагия, рвота.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Существенное значение для диагностики абсцессов мозга имеют рентгенологический и микробиологический методы диагностики.

Рентгенологическая диагностика.

- компьютерная томография (КТ) с контрастированием — снижение плотности мозговой ткани, окруженной капсулой;
- магнитно-резонансная томография — дифференцировка областей отечного и интактного мозгового вещества, распространение воспаления на желудочки и субарахноидальное пространство. Применение специальных контрастов позволяет более детально дифференцировать собственно абсцесс, перифокальное воспаление и отек мозга.

Микробиологическая диагностика

Стереотаксическая аспирация из зоны абсцесса под контролем КТ с окраской аспирата:

- по Граму — для выявления бактерий;
- по Цилю—Нильсену — для выявления микобактерий;
- серебром — для выявления грибов.

Посев аспирата производится в аэробные и анаэробные условия. Для выявления Nocardia, микобактерий и грибов используют специальные среды.

Эмпирическая антимикробная терапия

Должна начинаться сразу после диагностики абсцесса в зависимости от его предполагаемого источника.

Средний отит или мастоидит

Вне отделений реанимации и интенсивной терапии:

Бензилпенициллин в/в 24 млн ЕД/сут каждые 4 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч.

Как вне, так и в отделениях реанимации и интенсивной терапии:

Цефепим в/в 6 г каждые 8 ч) +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч;
Цефотаксим в/в 8—12 г/сут каждые 4—6 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч;
Цефтриаксон в/в 4 г/сут каждые 12 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч.

Синусит

Меропенем в/в 6 г/сут каждые 8 ч +
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч;
Цефепим в/в 6 г/сут каждые 8 ч) +
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч;
Цефотаксим в/в 8—12 г/сут каждые 4—6 ч +
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч;
Цефтриаксон в/в 4 г в сутки каждые 12 ч +
Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч.

Одонтогенный сепсис

Вне отделений реанимации и интенсивной терапии:

Бензилпенициллин в/в 24 млн ЕД/сут каждые 4 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут через 6 ч.

Как вне, так и в отделениях реанимации и интенсивной терапии:

Цефепим в/в 6 г/сут каждые 8 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч;
Меропенем в/в 6 г/сут каждые 8 ч.

Врожденные заболевания сердца

Вне отделений реанимации и интенсивной терапии:

Бензилпенициллин в/в 24 млн ЕД/сут через 4 ч.

Как вне, так и в отделениях реанимации и интенсивной терапии:

В/в:
Цефепим 6 г/сут каждые 8 ч;
Цефотаксим 8—12 г/сут каждые 4—6 ч;
Цефтриаксон 4 г/сут каждые 12 ч.

Бактериальный эндокардит

Ванкомицин в/в 2—3 г/сут каждые 8—12 ч ±
Ванкомицин эндолюмбально 5—20 мг каждые 24 ч ±
Гентамицин 7,5 мг/к/сут каждые 8 ч;
Оксациллин в/в 12 г/сут каждые 4 ч ±
Ампициллин в/в 12 г/сут каждые 4 ч ±
Гентамицин 7,5 мг/кг/сут каждые 8 ч.

Абсцесс легкого, эмпиема плевры, бронхоэктазы

Вне отделений реанимации и интенсивной терапии:

Бензилпенициллин в/в 24 млн ЕД/сут каждые 4 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Ко-тримоксазол в/в 10 мг/кг/сут (по триметоприму) каждые 12 ч.

Как вне, так и в отделениях реанимации и интенсивной терапии:

Цефепим в/в 6 г/сут каждые 8 ч) +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Ко-тримоксазол в/в 10 мг/кг/сут (по триметоприму) каждые 12 ч;
Цефотаксим в/в 8—12 г/сут каждые 4—6 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Ко-тримоксазол в/в 10 мг/кг/сут (по триметоприму) каждые 12 ч;
Цефтриаксон в/в 4 г/сут каждые 12 ч +
Метронидазол 30 мг/кг/сут каждые 6 ч +
Ко-тримоксазол в/в 10 мг/кг/сут (по триметоприму) каждые 12 ч.

Этиотропная антимикробная терапия

Этиотропная терапия абсцесса головного мозга осуществляется по тем же принципам, что и бактериального менингита (см. выше).

Антимикробная терапия абсцессов мозга, вызванных Nocardia asteroids

ЛС выбора (схемы лечения):

Ко-тримоксазол в/в или внутрь 800 мг (по триметоприму) 2—3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амикацин в/в 7,5 мг/кг каждые 12 ч ± Амикацин эндолюмбально 5—7,5 мг каждые 24 ч +
Ко-тримоксазол в/в по 1 г каждые 12 ч;
Амикацин в/в 7,5 мг/кг каждые 12 ч ± Амикацин эндолюмбально 5—7,5 мг каждые 24 ч +
Цефтриаксон в/в 2 г каждые 12 ч;
Амикацин в/в 7,5 мг/кг каждые 12 ч ± Амикацин эндолюмбально 5—7,5 мг каждые 24 ч +
меропенем в/в 2 г каждые 8 ч.

Большинству больных требуется хирургическое лечение — аспирация абсцессов с помощью стереотаксической техники под контролем КТ.

Продолжительность антимикробной терапии. Антибиотики вводят парентерально в течение 4—6 недель, затем (при необходимости) — внутрь. После хирургического лечения абсцессов продолжительность антибиотикотерапии может быть меньше (3—4 недели).

При абсцессах, вызванные Nocardia spp., необходимо применение антибиотиков в течение 3—12 месяцев.

Глава 17. Сепсис

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Нетилмицин 832

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс *761*

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Ампициллин/сульбактам 721
Бензилпенициллин 730
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Рифамицины
Рифампицин 865

Хинолоны и фторхинолоны
Пефлоксацин 850
Абактал *699*

Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефепим 935
Максипим *810*
Цефоперазон/сульбактам
Сульперазон *885*
Цефтазидим 942

По современным представлениям, сепсис является осложнением того или иного первичного заболевания (нозологической единицы).

Патогенетические механизмы сепсиса едины, несмотря на различие в базисном патологическом процессе (пневмония, аппендицит, эндокардит и т. д.) и многообразие возбудителей (бактерии, грибы и т.д.).

Однако лечение сепсиса невозможно без учета патогенетических особенностей первичного заболевания и знания микрофлоры, участвующей в его развитии. В данной главе сформулированы общие принципы антимикробной терапии сепсиса в зависимости от тяжести и локализации первичного очага.

Классификация, клинические признаки и симптомы

В клинической практике рекомендовано использовать следующие термины и понятия.

Синдром системной воспалительной реакции (Systemic Inflammation Response Syndrome; ССВР) — патологическое состояние, обусловленное одной из форм хирургической инфекции или альтерацией тканей агентом неинфекционной природы (травмой, панкреатитом, ожогом, ишемией или аутоиммунным повреждением тканей и др.) и характеризующееся наличием как минимум двух из четырех клинических признаков:

- температура тела выше 38°С или ниже 36°С;
- частота сердечных сокращений свыше 90 ударов в 1 мин;
- частота дыхания свыше 20 в 1 мин (при ИВЛ $paCO_2$ л меньше 32 мм рт. ст.);
- количество лейкоцитов больше 12×10^9 л или меньше 4×10^9 л или количество незрелых форм превышает 10%.

Сепсис — развитие и прогрессирование ССВР в результате установленного инфекционного начала.

Инфекция — микробиологический феномен, характеризующийся воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов или на их инвазию в поврежденные ткани организма-хозяина.

Бактериемия — присутствие живых бактерий в крови (присутствие вирусов, грибов или паразитов должно обозначаться иначе: вирусемия, фунгемия, паразитемия).

Септицемия в прошлом определялась как присутствие микробов или их токсинов в кровеносном русле при наличии клинической картины сепсиса. Однако этот термин в силу своей неопределенности вносит большие трудности в интерпретацию данных. В связи с этим его

применение рекомендуется исключить из врачебной практики.

Тяжелый сепсис характеризуется развитием одной из форм органно-системной недостаточности (респираторный дистресс, синдром взрослых, кардиогенная недостаточность кровообращения, острая почечная недостаточность — ОПН, коагулопатия и др.) при наличии установленного инфекционного очага и двух или более признаков ССВР.

Септический шок — обусловленное сепсисом снижение давления (систолическое АД < 90 мм рт. ст.) в условиях адекватно восполненного объема циркулирующей крови и невозможность подъема АД выше 90 мм рт. ст. путем использования симпатомиметиков. Септический шок рассматривается как одна из форм тяжелого сепсиса, при которой отмечается несостоятельность сосудистой регуляции. Выделяют **две фазы септического шока**:

- ранний септический шок — систолическое АД <90 мм рт. ст. (или на 40 мм рт. ст. ниже обычного уровня), сохраняющееся до 1 ч, несмотря на проводимую адекватную терапию;
- рефрактерный септический шок — систолическое АД <90 мм рт. ст. (или на 40 мм рт. ст. ниже обычного уровня), сохраняющееся более 1 ч, несмотря на проводимую адекватную терапию.

Этиология

Основные возбудители, выделенные у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком в период с 1988 по 1998 гг., приведены в **таблице 58**. В последние десять лет в этиологической структуре заболевания возросла доля грамположительных микроорганизмов. Так, при тяжелом сепсисе и септическом шоке доля грамотрицательных возбудителей уменьшилась с 85 до 42%, а грамположительных — выросла с 12 до 34%.

Диагноз, дифференциальный диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика синдрома системной воспалительной реакции строится на перечисленных выше четырех признаках; три признака обозначаются как ССВР$_3$ (SIRS$_3$), четыре — как ССВР$_4$ (SIRS$_4$). Признаки инфекционной природы прогрессирования ССВР:

- устойчивая бактериемия (с выделением идентичной флоры);
- наличие достаточного очага воспалительной альтерации.

ССВР может быть вызван большим количеством клинических ситуаций. В практике хирурга наиболее часто встречаются панкреатит, травма (в том числе и операционная), ожоги **(рис. 15)**. Все перечисленные клинические формы могут протекать как с клиникой ССВР, так и без нее. Диагноз сепсиса может быть поставлен только в случае развития инфекции, которая является индуктором ССВР.

Таблица 58. Возбудители, наиболее часто выделяемые у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Возбудители	Частота
E. coli	13
S. aureus	12
Klebsiella spp.	8
P. aeruginosae	8
Enterococcus species	8
*Staphylococci CN**	7
Enterobacter spp.	5
Грибы	5
Анаэробы	2

* CN — коагулазонегативные

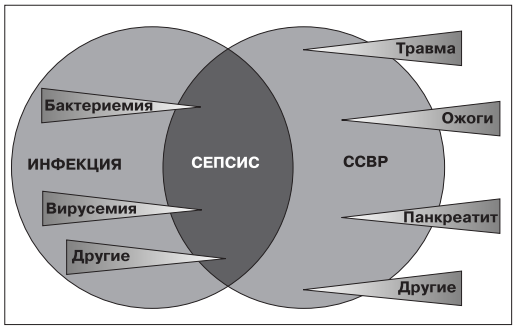

Рисунок 15. Взаимоотношения синдрома системной воспалительной реакции, инфекции и сепсиса

Таблица 59. Система оценки тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе (SOFA) (J.-L. Vincent, 1996)

Система SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание					
$Pa0_2/Fi0_2$	>400	<400	<300	<200*	<100*
Коагуляция					
Тромбоциты х 10^3 /л	>150	<150	<100	<50	<20
Печень					
Билирубин мг/дл	<1,2	1,2—1,9	2,0—5,9	6,0—11,9	>12
Билирубин мкмоль/л	<20	20—32	33—101	102—204	>204
Сердечно-сосудистая система					
Гипотензия	нет	ср.АД<70 мм. Hg	Допамин<5 или добутамин в той же дозе**	Допамин>5 или адреналин<0,1или норадреналин <0,1	Допамин >15 или адреналин > 0,1 или норадреналин >0,1
ЦНС					
Шкала Глазго	15	13—14	10—12	6—9	<6
Почки					
Креатинин, мг/дл	<1,2	1,2—1,9	2,0—3,4	3,5—4,9	>5,0
Креатинин, мкмоль/л	<110	110—170	171—299	300—440	>400
Мочевыделение, мл/сут				<500	<200

* С респираторной поддержкой
** Применение симпатомиметиков по крайней мере в течение часа, доза в мгк/кг/мин

При наличии двух и более симптомов ССВР, надо установить его происхождение. Прежде всего необходимо доказать (или исключить) инфекционную природу системной воспалительной реакции, к развитию клинических признаков которой чаще всего приводят следующие состояния, требующие дифференциальной диагностики с сепсисом:

- острый панкреатит (асептическое течение);
- спинальная травма;
- кровотечение;
- эмболия легких;
- диабетический кетоацидоз;
- инфаркт миокарда;
- системные васкулиты;
- системная красная волчанка;
- массивная аспирация.

Определение природы ССВР необходимо для правильного выбора лечения, поскольку назначение антибиотиков не по показаниям может принести значительный, иногда непоправимый ущерб. С целью окончательного установления причины развития ССВР необходимо провести все доступные **диагностические мероприятия**:

- оценку анализа крови в динамике (нарастание лейкоцитоза, увеличение "сдвига формулы влево");
- инструментальные методы диагностики (рентгенологическое, ультразвуковое исследование и т. д.);
- радионуклидные исследования (при необходимости);
- определение концентрации прокальцитонина в сыворотке крови (новый метод, еще не получивший широкого распространения в России).

Сепсис диагностируется, когда признаки инфекции сочетаются с клиническими признаками ССВР. **Бактериемия**, которая может выявляться как при сепсисе, так и без него, перестала рассматриваться в качестве облигатного критерия (а зачастую и синонима) сепсиса.

Критерии для постановки диагноза тяжелого сепсиса:

- наличие синдрома СВР (при трех и более признаках);
- верифицированный очаг инфекционного процесса (в том числе доказанная бактериемия);
- признаки органной несостоятельности (хотя бы один балл по шкалам SOFA или MODS)[1] **(табл. 59)**.

[1] В настоящее время принята балльная оценка тяжести нарушения органов и систем — шкалы SOFA (Sepsis Oriented Failure Assessment) и MODS (Multiple Organs Dysfunction Score)

Общие принципы фармакотерапии

Один из главных и наиболее важных принципов фармакотерапии сепсиса заключается в следующем: чем тяжелее выраженность генерализованной воспалительной реакции (ССВР, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок), тем более эффективный и безопасный антибиотик должен быть использован.

Антимикробная терапия сепсиса в начале лечения в подавляющем большинстве случаев носит эмпирический характер. Вопрос о преимуществах монотерапии антибиотиком широкого спектра действия перед комбинированным лечением остается окончательно не решенным. При выборе препарата для эмпирической терапии учитывают:

- локализацию инфекционного процесса (система органов, орган, ткань);
- наиболее вероятный возбудитель по данным клинического обследования;
- сапрофитную микрофлору, характерную для пораженного органа.

Забор материала для микробиологического исследования (окраска мазков по Граму, различные биологические жидкости, отделяемое из дренажей и т.д.) должен производиться до начала антимикробной терапии. Независимо от предшествующей терапии и состояния больного, новый этап лечения всегда должен начинаться с оценки микробиологического статуса. В процессе лечения необходимо регулярно осуществлять микробиологический и эпидемиологический мониторинг.

Для успеха антимикробной терапии необходима правильная вторичная хирургическая обработка очага инфекции. Только после ее выполнения антимикробная терапия становится эффективной.

При диагнозе сепсиса (появлении системных признаков инфекционного процесса) для **эмпирической терапии** применяют следующие схемы лечения:

Амоксициллин/клавуланат внутрь по 0,625 г каждые 8 ч;

Амоксациллин/клавуланат в/в по 1,2—2,4 г каждые 6—8 ч;

Ампициллин/сульбактам в/в при легких формах инфекции по 1,5—3,0 г/сут (при инфекциях средней тяжести — до 6,0 г/сут, в тяжелых случаях — до 12,0 г/сут) в 3—4 введения;

Гентамицин по 160 — 240 мг в/в 1 р/сут или

Нетилмицин в/в по 4—6,5 мг/кг/сут в 1—2 введения;

Цефазолин в/в или в/м по 1,0—2,0 г 4 р/сут.

При выявлении признаков органной недостаточности (2 и более баллов по шкале SOFA), свидетельствующих о тяжелом сепсисе, применяют антибиотики широкого спектра:

Имипенем по 0,5—1 г 3 р/сут;

Меропенем по 0,5—1 г 3 р/сут;

Цефепим в/в по 2 г 2 р/сут.

При выборе антимикробного ЛС на фоне тяжелых нарушений функций внутренних органов и факторов защиты организма, наблюдающихся при полиорганной недостаточности, необходимо учитывать:

- потенциальный токсический эффект антибиотиков в отношении определенных органов (аминогликозиды — почки, рифампицин — печень и т. д.);
- способность грамотрицательных микроорганизмов выделять под действием антибиотиков липополисахарид (эндотоксин), а грамположительных микроорганизмов — тейхоевую кислоту **(табл. 60)**. Эндотоксин и тейхоевая кислота, являясь индукторами медиатоза, способны серьезно усугублять органные дисфункции (прежде всего воздействуя на сердечно-сосудистую систему).

Таблица 60. Свойства антибиотиков усиливать или ослаблять высвобождение эндотоксина

Антибиотик	Ингибирует высвобождение	Усиливает высвобождение
Азтреонам		+
Аминогликозиды	+	
Меропенем	+	
Полимиксин	+	
Тейкопланин	+	
Тетрациклин	+	
Хинолоны		+
Хлорамфеникол	+	
Цефотаксим		+
Цефтазидим		+

РФТ тяжелого сепсиса и септического шока

Диагностированный **тяжелый сепсис** и **септический шок** являются важным основанием для сужения группы препаратов. С этой целью используют комбинацию цефепима с метронидазолом, а также карбапенемы (имипенем, меропенем).

Имипенем в/в по 0,5—1 г 3 р/сут;

Меропенем в/в по 0,5—1 г 3 р/сут;

Цефепим +

Метронидазол в/в по 2 г 2 р/сут

Спланированная на основе данных бактериологических исследований (не эмпирическая!) антимикробная терапия при инфекции, вызванной Streptococcus spp. и Clostridium spp., должна включать натриевую соль бензилпенициллина.

Бензилпенициллина натриевая соль в/в 12— 24 млн. ЕД/сут

РФТ сепсиса при инфекциях кожи и мягких тканей

Основные возбудители сепсиса при инфекциях кожи и мягких тканей:

- наиболее часто *Streptococcus spp.* и "неклостридиальные" анаэробы (*Bacteroides, Peptostreptococcus* и т.д.);
- наиболее часто при локализованных гнойно-воспалительных процессах в коже и подкожной клетчатке (фурункулах, карбункулах, гидрадените и т. д.) — *Staphylococcus spp.*;
- при скомпрометированной за счет хронической патологии резистентности и локализации инфекционного процесса на нижних конечностях, в промежности, ягодичных областях — в основном грамотрицательные палочки (энтеробактерии, *P. aeruginosa*).

Основными ЛС при лечении сепсиса, осложнившего течение инфекционных процессов в коже и мягких тканях остаются бета-лактамные антибиотики, клиндамицин (линкомицин) с аминогликозидами, комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой и ампициллина с сульбактамом.

Амоксациллин/клавуланат в/в по 1,2—2,4 г каждые 6—8 ч;

Ампициллин/сульбактам в/в при легких формах инфекции 1,5—3,0 г/сут (при инфекциях средней тяжести — до 6,0 г/сут, в тяжелых случаях — до 12,0 г/сут) в 3—4 введения;

Клиндамицин по 0,3 г 4 р/сут + гентамицин 160—240 мг в/в 1 р/сут (или нетилмицин в/в 4—6,5 мг/кг/сут);

Цефоперазон/сульбактам в/в 8 г/сут в 2 введения.

РФТ абдоминального сепсиса

Особенностью абдоминального сепсиса является сохранение источника инфекционного процесса в послеоперационном периоде. Это значительно увеличивает роль антимикробной терапии в определении окончательного исхода.

Вторичный не панкреатогенный абдоминальный сепсис

Наиболее часто возбудителем является внебольничная флора. ЛС выбора — ингибиторозащищенные аминопенициллины или комбинация линкозамидов с аминогликозидами II—III поколения:

Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г каждые 6—8 ч;

Ампициллин /сульбактам в/в 1,5—3,0 г/сут (при инфекциях средней тяжести — до 6,0 г/сут, в тяжелых случаях — до 12,0 г/сут) в 3—4 введения;

Клиндамицин по 0,3 г 4 р/сут + Гентамицин в/в 160 — 240 мг 1 р/сут (или нетилмицин в/в 4—6,5 мг/кг/сут);

Линкомицин по 0,6 г 3 р/сут + нетилмицин в/в 4—6,5 мг/кг/сут в 1—2 введения.

Абдоминальный сепсис вследствие инфекционных процессов в поджелудочной железе

Основные возбудители — грамотрицательные возбудители (*E. coli, Proteus spp., Enterobacter, Klebsiella* и др.), примерно в $^1/_3$ случаях — полимикробная флора.

ЛС первого выбора **при абдоминальном сепсисе панкреатогенной природы** явля-

ются фторхинолоны, особенно пефлоксацин.

ЛС выбора (схемы лечения)

Пефлоксацин в/в капельно по 0,4 г (нагрузочная доза 0,8 г) каждые 12 ч (разводить только в 5%-ной глюкозе) + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 р/сут;

Ципрофлоксацин в/в по 0,4 г 2—3 р/сут + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения)

Цефепим в/в по 2 г 2 р/сут + Метронидазол в/в по 0,5 г 3 р/сут.

При развитии клинической картины тяжелого сепсиса большинство авторов рекомендует использование карбапенемов: они способны проникать в ткань поджелудочной железы, обладают ультраширокими спектром действия, а также минимальным эффектом высвобождения липополисахарида:

Имипенем в/в по 0,5—1 г 3 р/сут;

Меропенем в/в по 0,5—1 г 3 р/сут.

Абдоминальный сепсис на фоне третичного перитонита

Возбудители — в основном полирезистентные коагулазонегативные стафилококки, энтерококки, палочка сине-зеленого гноя и энтеробактерии **(табл. 61)**.

Схемы лечения и дозы препарата определяются результатами микробиологического исследования, которые зависят от целого ряда причин (первичная нозология, отделение в стационаре и т. д.).

Таблица 61. Результаты бактериологического исследования содержимого брюшной полости у больных со вторичным и третичным перитонитом

Возбудитель	Вторичный перитонит (%)	Третичный перитонит (%)
Грамотрицательные аэробы и факультативные анаэробы		
E.coli	48,9	34,3
Enterobacter spp.	9,8	5,2
Klebsiella spp.	16,3	13,1
P. aeruginosa	6,5	26,3
Proteus spp.	4,3	2,6
Candida spp.	—	5,2
Грамположительные аэробы и факультативные анаэробы		
Streptococci	23,9	7,9
Enterococci	8,7	18,4
S. aureus	14,1	2,6
S. epidermidis	—	13,1
Анаэробные возбудители		
B. fragilis	32,5	47,4
Bacteroides spp.	16,3	13,1
Fusobacterium spp.	13,0	5,2
Peptococci/Streptococci	4,3	5,2

РФТ остеомиелита

Антимикробная терапия при остеомиелитах должна проводиться длительно — в течение 3—5 недель. Критерием отмены препарата является не нивелирование признаков ССВР, а динамика местного процесса с бактериологической верификацией эффективности лечения.

Гематогенный остеомиелит

Основные возбудители — S.aureus, значительно реже — представители Streptococcus spp. и Enterobacteriaceae.

ЛС выбора (схемы лечения):

Амоксициллин/клавуланат внутрь по 0,375—0,625 г каждые 8 ч;

Амоксициллин/клавуланат в/в по 1,2 г каждые 6—8 ч;

Ампициллин/сульбактам в/в 1,5—3,0 г/сут (при инфекциях средней тяжести — до 6,0 г/сут, при тяжелых инфекциях — до 12,0 г/сут) в 3—4 введения;

Цефазолин в/в или в/м по 2 г 3 р/ сут + Аминогликозиды II—III поколения (гентамицин в/в 160—240 мг 1 р/сут, нетилмицин в/в 4—6,5 мг/кг/сут в 1—2 введения).

Обострение хронического гематогенного остеомиелита

Возбудителем более чем в 75% является метициллинрезистентный *S. aureus* (MSSA).

Выбор ЛС определяется после получения результатов микробиологического исследования:

При выделении метициллинорезистентного *S. aureus* (MSSA):

Оксациллин в/в по 2 г 4 р/сут;

Клиндамицин в/в по 0,5 г 4 р/сут;

Цефазолин в/в по 2 г 3 р/ сут.

При выделении метициллиночувствительного S. aureus (MSSA):

Ванкомицин в/в по 1,0 г каждые 12 ч или по 0,5 г каждые 6 ч (развести в 100—200 мл 5%-го р-ра глюкозы или физиологического р-ра NaCl и вводить не менее 1 ч);

Линезолид внутрь (независимо от еды) или в/в по 0,6 г каждые 12 ч;

Рифампицин внутрь или в /в по 0,45 г 2 р/сут.

Посттравматический остеомиелит

Основные возбудители — анаэробы и синегнойная палочка.

Для лечения применяют цефалоспорины III поколения в комбинации с антианаэробными препаратами или монотерапию цефоперазон/сульбактамом:

Цефоперазон/сульбактам в/в 8 г/сут в 2 введения;

Цефтазидим в/в 6 г/сут в 3 введения +

Метронидазол в/в по 0,5 г 3 р/сут.

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности лечения является нивелирование признаков сепсиса. Инфекционный процесс, напротив, прогрессирует, если:

- сохраняются признаки системной воспалительной реакции;
- развиваются признаки органной недостаточности — то есть переход процесса в фазу тяжелого сепсиса.

Прогрессирование инфекционного процесса на фоне выбранной с учетом всех необходимых факторов схемы антимикробной терапии чаще всего свидетельствует не об неэффективности антибиотика, а неадекватном хирургическом пособии или развитии недиагностированного осложнения.

Ошибки и необоснованные назначения

Наиболее частые ошибки антибиотикотерапии:

- замена одного антибиотика на другой при прогрессировании инфекционного процесса вместо поиска других возможных причин недостаточной эффективности лечения;
- необоснованно длительное использование антибиотиков (средний период проведения антибиотикотерапии не должен превышать двух недель и только в случаях определенных локализаций инфекций — эндокардит, остеомиелит и т.д. может достигать нескольких недель и даже месяцев), что также способствует развитию антибиотикорезистентности;
- ошибочные показания для проведения антибиотикотерапии:
  - — терапия неинфекционных инфильтративных изменений в легких;
  - — профилактика инфекционных осложнений при длительной ИВЛ;
  - — лейкоцитоз без инфекционного процесса;
  - — профилактика ангиогенного сепсиса и инфекций при катетеризации;
  - — профилактика инфекций мочевыводящих путей при длительно стоящем мочевом катетере;
  - — лечение субфебрилитета;
- ошибки при назначении антимикробных препаратов:
  - — неадекватная широта спектра (не перекрывает всех возможных возбудителей);
  - — чрезмерно широкое и не всегда обоснованное использование цефалоспоринов III поколения привело к значительному снижению активности препаратов этой группы, поэтому стратегия их применения нуждается в изменении (временное выведение из использования, назначение только при верифицированной чувствительности микроорганизмов и т. д.);
  - — невозможность создания эффективной концентрации в очаге (абсцесс, инородное тело, биопленки и т.д.);

— проявление антагонизма или несовместимости с другими антибиотиками или другими препаратами;
— суперинфекция (бактериальная или грибковая);
— заболевания, не связанные с бактериальной инфекцией (вирусные, грибковые, риккетсии и т. д.);
— лечение колонизации, а не инфекционного процесса;
— лекарственные осложнения.

Возобновившаяся лихорадка не всегда указывает на неэффективность проводимой антимикробной терапии. У пациента с сепсисом существует много причин для сохранения температурной реакции, не всегда адекватной основному процессу. При соблюдении всех правил назначения антибиотиков чаще всего причиной лихорадки является недренированный очаг инфекции (абсцесс, задержка отделяемого по дренажу и т. д.), а также развитие псевдомембранозного колита.

Литература

1. *Barie P.S., Coppa G., Cryer H.G. et al. Roundtable Discussion of Antibiotic Therapy in Surgical Infections. SURGICAL INFECTIONS Volume 1 2000; 1: 79—89.*
2. *Bochud PY, Glauser MP, Calandra T. Antibiotics in sepsis. Intensive Care Med 2001; 27 (suppl 1): S33—S48.*
3. *Bone R.C., Balk R.A.B., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; Vol.20,N 6.-P: 864—874.*
4. *Crabtree T.D., Pelletier S.J., Gleason T.G., Pruett T.L., Sawyer R.G., Analysis of Aminoglycosides in the Treatment of Gram-negative Infections in Surgical Patients Arch. SURG. 1999 VOL 134, Dec 1999, 1293—1300*
5. *Cunha B.A., Gill M.V. Antimicrobial therapy in sepsis. In: Sepsis and multiorgan failure Eds: Fein A.M., Abraham E.M., Balk R.A. et al P.483—493.*
6. *Marshall J., Foster D, McKenna C., et al. Toronto Hospital ICU Research Group: Quantification of the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) as a risk factor, outcome descriptor, and surrogate measure of morbidity in the ICU. Crit Care Med 1996; v.24, A53.*
7. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) report, data summary from October 1986 — April 1997, issued May 1997. A report from the NNIS System. Am J Infect Control, 1997; 25: p.477—487.*
8. *Vincent J.L., Moreno R., Takala J, et al. The sepsis related organ failure assessment (SOFA) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996; v 22 p: 707 — 710.*
9. *Barie P.S., Coppa G., Cryer H.G. et al. Roundtable Discussion of Antibiotic Therapy in Surgical Infections. SURGICAL INFECTIONS Volume 1 2000; 1: 79—89.*
10. *Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и соавт. Антимикробная терапия абдоминальной хирургической инфекции, М.: ООО "ЗеркалоМ", 2000; 144 стр.*
11. *Гельфанд Е.Б., Белоцерковский Б.З., Алексеева Е.А. и соавт. Эффективность цефепима (максипима) в лечении абдоминального сепсиса у хирургических больных. — Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44 (11): 17—23.*
12. *Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Филимонов М.И., Бурневич С. З. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации. — Анналы Хирургии, 1999; 6: 15—19.*
13. *Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. — М.: ООО "ЗеркалоМ", 2000; 144 стр.*
14. *Шляпников С.А., Ефимова И.С. // Вторичный и третичный перитонит: роль антимикробной терапии в комплексном лечении. — Антибиотики и химиотерапия, 2001; 12, 46: 35—42.*
15. *Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. и соавт. Антимикробная терапия абдоминальной хирургической инфекции, М.: ООО "ЗеркалоМ", 2000; 144 стр.*
16. *Яковлев С.В. Проблемы оптимизации антимикробной терапии внутрибольничного сепсиса. — Consilium medicum, экстра выпуск, 2001; сепсис: 3—6.*

Глава 18. Инфекционные заболевания глаз

Блефариты 445

Конъюнктивиты бактериальные 448

Конъюнктивиты вирусные 450

Конъюнктивиты хламидийные 452

Кератиты 455

Эндофтальмиты 464

Воспалительные поражения глаз инфекционной и реже неинфекционной природы относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. Пациенты с глазной инфекцией составляют основную группу на амбулаторном приеме офтальмологов (40,2%) (7) с внезапно возникшим так называемым "синдромом красного глаза". С воспалительными заболеваниями связано до 80% случаев временной нетрудоспособности, до 50 — госпитализаций, до 10—30% — слепоты (2).

Классификация

По локализации глазной инфекции выделяют следующие клинические формы:
- конъюнктивиты (66,7%);
- блефариты (23,3%);
- кератиты (4,2%);
- эндофтальмиты (увеиты);
- другие поражения глаз (5,8%).

Этиология

Практически любые условно-патогенные микроорганизмы могут вызывать заболевания органа зрения. К микроорганизмам, которые поражают только глаза, относятся *Koch-weeks bacillus*, *Moraxella lacunata*, *Corynebacterium xerosis*. Все остальные бактерии вызывают воспаление не только глаз, но и других органов.

Факторы риска

Нарушение режима при использовании контактных линз (с этим связывают до 85—86% акантамебных кератитов и 19—42% всех бактериальных кератитов (16).
Травма роговицы (10,5% всех случаев герпетических кератитов, 23,7 — бактериальных кератитов, 17,5% кератомикозов).
Хирургические вмешательства на роговице.
Синдром сухого глаза.
Местная длительная лекарственная терапия (кортикостероиды, антибиотики).

Общие принципы фармакотерапии

Особенности уникального анатомического расположения и строения глаза определяют выбор методов лечения.

Преимущественно используют местную терапию: капли, мази, глазные пленки, субконъюнктивальные и парабульбарные инъекции, введение ЛС в переднюю камеру глазного яблока и в стекловидное тело. В тяжелых случаях глазной инфекции ЛС применяют системно: внутрь, внутримышечно, внутривенно. Трудности в лечении бактериальной инфекции глаза обусловлены ростом:

- числа антибиотикорезистентных возбудителей;
- удельного веса грамотрицательных возбудителей (в том числе синегнойной палочки).

Современная стратегия проведения антимикробной терапии глазных инфекций заключается в использовании:

- новых антибиотиков, к которым мало резистентных штаммов;
- глазных лекарственных форм и методик, обеспечивающих максимальную активность ЛС для ликвидации возбудителя в очаге инфекции (4).

Наибольшие трудности в лечении представляют кератиты (язва роговицы) (2) и увеиты (эндофтальмиты), которые почти всегда заканчиваются потерей зрения в той или иной степени.

Блефариты

Указатель описаний ЛС

Фузидины
Фузидиевая кислота 911

Другие антибактериальные ЛС
Гентамицин/Дексаметазон
Неомицин/Полимиксин B/Дексаметазон

Другие ЛС
Гидрокортизон

Блефарит — воспаление краев век.

Блефарит является одним из наиболее распространенных поражений глаз. Это хроническое, склонное к рецидивам, изнуряющее больного заболевание, даже если оно протекает без осложнений и не угрожает понижением или потерей зрения. Блефариты характеризуются неприятными ощущениями в области глаз, влияют на самочувствие больного, снижают его работоспособность, а при отсутствии настойчивости в лечении, приводят к постепенному ухудшению состояния глаз, а в тяжелых случаях — к поражению роговицы и нарушению зрения. Заболевание может протекать многие годы.

Классификация

По анатомическому признаку различают:
- передний краевой блефарит (при котором поражается только ресничный край века);
- задний краевой блефарит (поражение краев век сопровождается воспалением мейбомиевых желез в толще век, что может постепенно приводить к поражению конъюнктивы и роговицы).

Выделяют также **язвенный** и **демодекозный** блефариты.

Этиология

Различные виды микробов (стафилококки и другие), грибов *(Aspergillus, Candida* spp.), клещей (*Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*). Поражение клещами встречается у 29% обследованных в возрасте до 25 лет, у 53% — в возрасте 26—50 лет и у 67% — в возрасте 51—90 лет (11). Часто наблюдается носительство клещей без явления блефарита (до 80% случаев).

Факторы риска

Блефарит развивается при:
- нарушении слезного покрытия роговицы — синдроме сухого глаза (упорный блефарит),
- неисправленной очками дальнозоркости,
- плохих гигиенических условиях труда и быта.

Патогенез

Язвенный блефарит развивается при хронической стафилококковой инфекции волосяного мешочка ресниц, что приводит ко вторичному дермальному и эпидермальному изъязвлению и деструкции ткани (15).

При **демодекозном блефарите** клещи *Demodex folliculorum* поражают ресничные фолликулы, *Demodex brevis* — мейбомиевые железы и железы Цейса. Клещи также обнаруживаются у корня удаленных ресниц.

Клинические признаки и симптомы

Блефарит язвенный

Ресницы могут слипаться у основания с образованием желтоватых струпов, кожа под ними изъязвлена, на месте язвочек образуются рубцы. В тяжелых случаях ресницы выпадают (мадароз), отдельные ресницы становятся белыми (полиоз), передний край века может становиться морщинистым, иссеченным, гипертрофированным (тилз). При рубцевании кожи ресницы растут неправильно (трихиаз). Если они оказываются повернутыми к глазу и касаются роговицы, то может возникнуть эрозия роговицы, а при ее инфицировании — язва роговицы, угрожающая потерей зрения.

Гиперчувствительность к стафилококку иногда ведет ко вторичным осложнениям:

- хроническому папиллярному или фолликулярному конъюнктивиту;
- токсической эпителиопатии роговицы;
- краевому инфекционно-аллергическому кератиту.

Блефарит демодекозный

В начальной стадии больные жалуются на постоянный, иногда нестерпимый зуд, особенно после сна. Днем беспокоят чувство рези, едкое, липкое отделяемое, непреодолимое желание почесать, вытереть глаза. В дальнейшем развивается выраженное воспаление ресничных краев век, которые становятся утолщенными, покрасневшими, нередко развивается мейбомит. Секрет сальных желез и обрывки клеток образуют "воротничок" у основания ресниц. Засохшее отделяемое скапливается в виде чешуек между ресницами, придавая им неопрятный "заиндевелый" вид. При длительном использовании антибактериальной терапии демодекозный блефарит нередко сопровождается лекарственным дерматитом. Первоначально малосимптомное заболевание — демодекоз век — может в отдельных случаях при длительном течении сопровождаться более опасным поражением самого глаза.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Учитывают длительность заболевания, анамнестические данные (диабет, аллергия, неисправленная очками дальнозоркость), безрезультатность медикаментозного лечения, ношение контактных линз. В жалобах больного обращают внимание на такие симптомы, как зуд, резь под веками, отделяемое по утрам, быстрая утомляемость глаз при работе. Особое значение имеет обследование с щелевой лампой краев век: положение ресниц, отделяемое на ресницах, воспаление, корочки, муфточки, состояние мейбомиевых желез и слезной точки. Исследуется также конъюнктива: гиперемия, сосочки, фолликулы, отделяемое. Пробы на выявление синдрома сухого глаза: проба Ширмера, определение времени разрыва слезной пленки и окраска роговицы бенгальским розовым. Лабораторная диагностика включает мазок с конъюнктивы, окраска по Граму, посев с конъюнктивы на элективные питательные среды. Выделенная микрофлора исследуется на чувствительность к антибиотикам. При подозрении на микоз делается посев на среду Сабуро.

Лабораторная диагностика демодикоза основана на выявлении клещей в содержимом волосяных фолликулов. Эпилированные ресницы исследуют под микроскопом в капле раствора глицерина. Считается, что 1—2 клеща на 16 ресниц (по четыре ресницы с каждого века) не требуют лечения.

Основные принципы фармакотерапии

Используют комплексные ЛС, содержащие противовоспалительные и антибакте-

риальные ЛС (кортикостероид + антибиотик). Предпочтение отдается глазным мазям. Выбор лекарственной терапии и тактики лечения зависят от клинической формы блефарита.

РФТ блефарита язвенного

Тщательная гигиена век. Корочки и отделяемое удаляют влажным ватным тампоном. При грубых корках их предварительно размягчают влажной примочкой или смазыванием краев век мазью. **Комплексная мазь** наносится на края век пальцем или стеклянной палочкой.

2 р/сут 2—3 нед:

Гентамицин/дексаметазон;

Неомицин/полимиксин В/дексаметазон.

При явлениях конъюнктивита или краевого кератита дополнительно закапывают **глазные капли**:

Фузидиевая к-та 1% 2 р/сут 2 нед.

При роговичной эпителиопатии или изъязвлении роговицы дополнительно назначают глазные капли с репаративным действием.

РФТ блефарита демодекозного

Основная цель лечения — снизить уровень поражения клещами до субклинического и устранить сопутствующие проявления бактериального блефарита, мейбомита, конъюнктивита. Терапия включает:

Гигиенический уход за веками:

2 р/сут (протирание тампоном):

Натрия хлорид 0,9% р-р, разбавленный в детском шампуне или в р-ре 70% этилового спирта с эфиром.

Смазывание краев век глазной мазью.

В случае **мейбомита** целесообразно до обработки век проводить массаж век.

Схемы лечения :

Глазные мази или гель. Важно, чтобы перед сном края век были обильно покрыты мазью или гелем, это нарушает жизненный цикл клещей.

Гидрокортизон, мазь 2,5% 2 р/сут 2 нед

Неомицин/полимиксин В/Дексаметазон, мазь 2 р/сут 2 нед.

При стафилококковой инфекции:

Фузидиевая кислота 1% (гель) 2 р/сут 2 нед.

Конъюнктивиты бактериальные

Указатель описаний ЛС

Антисептики
Борная кислота
Пиклоксидин

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Тобрамицин

Сульфаниламиды
Сульфацетамид 891

Фениколы
Хлорамфеникол 921

Фузидины
Фузидиевая кислота 911

Хинолоны и фторхинолоны
Левофлоксацин 802
Таваник *894*
Ломефлоксацин 807
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефтазидим 942

Другие ЛС
Антазолин/тетризолин
Кромогликат натрия
Лодоксамид

Конъюнктивит бактериальный — это воспалительная реакция конъюнктивы (соединительной оболочки глаза) на возбудителя инфекции, характеризующаяся гиперемией и отеком слизистой, отеком и зудом век, отделяемым с конъюнктивы, образованием фолликулов или сосочков на конъюнктиве; иногда сопровождается поражением роговицы с нарушением зрения.

Этиология

Любой из широко распространенных возбудителей гнойной инфекции может вызвать воспаление конъюнктивы. Кокки и, прежде всего, стафилококки, являются наиболее частой причиной конъюнктивальной инфекции, которая протекает благоприятно. Наиболее опасными являются синегнойная палочка и гонококк, вызывающие тяжелый острый конъюнктивит, нередко поражающий и роговицу. Возбудителем конъюнктивы являются также вирусы и хламидии.

Клинические признаки и симптомы

Основным признаком заболевания является покраснение глаза, однако встречается оно при многих глазных болезнях и является тревожным сигналом. Поэтому прежде всего необходимо исключить другие заболевания, сопровождающиеся покраснением глаза: острый ирит, приступ глаукомы, язву или травму роговицы, склерит, эписклерит, эндофтальмит. По течению выделяют **острые** и **хронические** конъюнктивиты.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Те же, что и при блефаритах.

РФТ острых и хронических конъюнктивитов, вызываемых стафилококком

Инфекция обычно заносится руками. Чаще это заболевание встречаются у детей, реже — у пожилых людей, еще реже — у людей среднего возраста. Конъюнктивит может быть связан с заболеванием носоглотки, с отитом, синуситом. У взрослых часто диагностируется на фоне хронического блефарита, синдрома сухого

глаза, поражения слезоотводящих путей. Конъюнктивит протекает как слизисто-гнойный, сначала поражается один глаз, через 2—3 дня — другой. Характерно покраснение глаз, слезотечение, гнойное отделяемое. Конъюнктива умеренно гиперемирована, разрыхлена, по краю век — засохшее отделяемое, корочки.

ЛС выбора (схемы лечения)**:**

Ломефлоксацин, капли глазные 0,3% 3—4 р/сут;

Пиклоксидин, капли глазные 0,05% 2—4 р/сут;

Сульфацил натрия, капли глазные 10—20% 3—4 р/сут;

Тобрамицин, капли глазные 0,3% 3—4 р/сут;

Фузидиевая кислота, гель глазной 1% 2 р/сут.

При отсутствии признаков улучшения в первые пять дней ЛС следует сменить.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Борная кислота, капли глазные 2% 2—3 раза;

Гентамицин, капли глазные 0,3% 3—4 раза;

Хлорамфеникол, капли глазные 0,25% 3—4 раза.

Антиаллергические ЛС (схемы лечения)**:**

2 р/сут:

Кромогликат натрия, капли глазные 2%;

Лодоксамид, капли глазные 0,1%.

РФТ острого конъюнктивита, вызываемого синегнойной палочкой

Заболевание начинается остро, с появления умеренного или обильного гнойного отделяемого, отека век. При этом конъюнктива век резко гиперемирована, отечна, разрыхлена.

Необходима срочная и интенсивная антимикробная терапия, поскольку промедление на 1—2 дня может привести к развитию язвы роговицы и глаза.

ЛС выбора (схемы лечения)**:**

Местно 5—6 р/сут 2—3 нед:

Ломефлоксацин, капли глазные, 0,3%;

Тобрамицин, капли глазные 0,3%;

Моксифлоксацин, капли глазные 0,3%;

Тобрамицин +

Ломефлоксацин 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

5—6 р/сут:

Гентамицин, капли глазные 0,3%;

Офлоксацин, капли глазные 0,3%.

При угрозе распространения на роговицу:

Левофлоксацин внутрь 0,5 г 1 р/сут;

Тобрамицин, парабульбарные инъекции по 20 мг/сут;

Цефтазидим, парабульбарные инъекции по 100 мг/сут.

Антиаллергические ЛС (схемы лечения):

Антазолин/Тетризолин, капли глазные 2 р/сут 7 сут.

Затем при уменьшении воспалительной реакции перейти на прием:

2 р/сут:

Кромогликат натрия, капли глазные;

Лодоксамид, капли глазные 0,1%.

Конъюнктивиты вирусные

Указатель описаний ЛС

Интерфероны
Интерферон альфа

Другие ЛС
Антазолин/тетризолин
Бетаксолол
Бринзоламид
Витамин B10 (парааминобензойная кислота)
Гипромелаза/декстран
Карбомер
Полиаденил-уридиловая кислота

Этиология

Чаще конъюнктивиты вызываются аденовирусами, вирусами герпеса и др.

Аденовирусы вызывают две клинические формы поражений глаз:

- эпидемический кератоконъюнктивит (ЭКК), протекающий тяжелее и сопровождающийся поражением роговицы;
- аденовирусный конъюнктивит (АВК) или фарингo-конъюнктивальную лихорадку.

ЭКК — госпитальная инфекция; более 70% больных заражается в медицинских учреждениях. Источником инфекции является пациент с ЭКК.

АВК редко дает вспышки госпитальной инфекции, обычно поражая детские коллективы.

Пути инфицирования

При ЭКК инфекция распространяется контактным путем, реже воздушно-капельным. Передача возбудителя происходит через:

- инфицированные руки медперсонала;
- глазные капли многократного использования;
- инструменты;
- приборы;
- глазные протезы;
- контактные линзы.

При АВК возбудитель передается воздушно-капельным путем, реже — контактным.

Клинические признаки и симптомы

Эпидемический кератоконъюнктивит

Инкубационный период составляет 3—14, чаще 4—7 дней. Начало заболевания острое, обычно поражаются оба глаза. Жалобы на резь, ощущение инородного тела, слезотечение. Веки отечны, конъюнктива век умеренно или значительно гиперемирована, нижняя переходная складка инфильтрирована, складчата, мелкие фолликулы, в большинстве случаев точечные кровоизлияния. Почти во всех случаях на 1—2 день заболевания появляется региональная аденопатия — увеличение и болезненность околоушных лимфоузлов. Через 5—9 дней от начала заболевания появляются характерные точечные инфильтраты под эпителием роговицы. Длительность ЭКК — до 3—4 недель. Через 3—4 недели от начала заболевания на фоне клинического выздоровления более чем у 40% пациентов выявляются нарушения слезной пленки.

Аденовирусный конъюнктивит

Заболевание протекает легче, чем ЭКК. Инкубационный период — 3—10 дней. Характерны скудное отделяемое, умеренная гиперемия и инфильтрация конъюнктивы. Фолликулов немного, они мелкие. Иногда наблюдаются точечные кровоизлияния. На роговице могут появляться точечные эпителиальные инфильтраты, но они исчезают бесследно, не влияя на остроту зрения. В половине случаев обнаруживается региональная аденопатия околоушных лимфоузлов. Помимо местных изменений при АВК отмечается общая симптоматика заболевания: повышение температуры тела, головная боль, поражение респираторного тракта. Системное поражение может предшествовать заболеванию глаз. Длительность АВК — 2 недели.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Метод флюоресцирующих антител (МФА) соскобов конъюнктивы.
- Метод полимеразной цепной реакции.
- Метод выделения вируса.

Основные принципы фармакотерапии

ЛС выбора (схемы лечения):

По 1—2 капли 6—8 р/сут 14—21 сут (АВК), 21—28 сут (ЭКК):

Интерферон человеческий лейкоцитарный 200 мкг/фл;

Интерферон человеческий лейкоцитарный 8000 ЕД/фл.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

6—8 р/сут:

Парааминобензойная к-та, капли глазные 0,007%;

Полиаденил-уридиновая кислота, по 1—2 капли.

Антиаллергические ЛС (схемы лечения):

10—14 сут:

Антазолин 0,5 мг/мл +

Тетризолин 0,4 мг/мл, инстилляция 2 р/сут.

При нарушениях слезной пленки применяют препараты искусственной слезы (5) до восстановления слезной пленки; длительность — несколько месяцев: .

Слеза натуральная, капли глазные 4—6 р/сут;

Офтагель, гель глазной 2—3 р/сут.

Профилактика

Осмотр глаз каждого пациента в день госпитализации для предупреждения заноса инфекции в стационар.

Раннее выявление случаев заболеваний в стационаре.

Изоляция при единичных заболеваниях или карантин при вспышках, противоэпидемические мероприятия.

Санитарно-просветительная работа.

Конъюнктивиты хламидийные

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Эритромицин 964

Тетрациклины
Тетрациклин 898

Хинолоны и фторхинолоны
Ломефлоксацин 807
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848

Другие антибактериальные ЛС
Тетрациклин/хлорамфеникол/колистиметат натрий

Хламидийный конъюнктивит — подострый или хронический инфекционный конъюнктивит, характеризующийся воспалительной реакцией конъюнктивы с образованием многочисленных фолликулов, не склонных к рубцеванию.

Классификация

Различают **хламидийные** конъюнктивиты (паратрахома) взрослых, хламидийные конъюнктивиты новорожденных, значительно реже встречаются эпидемический хламидийный конъюнктивит у детей, хламидийный конъюнктивит при синдроме Рейтера, хламидийный конъюнктивит зоонозной природы.

Этиология

Chlamydia trachomatis, серотипы *Chlamydia trachomatis* A—C вызывают развитие трахомы — все еще распространенного заболевания в развивающихся странах Азии и Африки, а серотипы *Chlamydia trachomatis* D—K — хламидийный конъюнктивит взрослых и новорожденных, встречающийся в экономически развитых странах.

РФТ хламидийного конъюнктивита взрослых (паратрахомы)

Хламидийные конъюнктивиты составляют от 10 до 30% среди выявленных инфекций. Заражение происходит обычно в возрасте 20—30 лет. Женщины болеют в 2—3 раза чаще мужчин. Конъюнктивиты развиваются главным образом на фоне урогенитальной хламидийной инфекции (уретрит, цервицит, эрозия шейки матки), которые могут протекать бессимптомно, не беспокоя пациента (1).

Инкубационный период составляет 5—14 дней. Обычно поражается один глаз, двусторонний процесс отмечается примерно у $^1/_3$ больных. Конъюнктивит чаще протекает в острой форме (65%), реже в хронической (35%). Характерны выраженный отек век и сужение глазной щели, резкая гиперемия конъюнктивы век и переходных складок, ее отек и инфильтрация. Незначительное отделяемое слизисто-гнойного характера с развитием заболевания становится обильным, гнойным. С 3—5 дня заболевания на стороне поражения появляется безболезненная региональная предушная аденопатия. Нередко с этой же стороны отмечаются явления евстахеита: шум и боль в ухе, снижение слуха.

Типичны крупные рыхлые фолликулы, расположенные в нижней переходной складке и в дальнейшем сливающиеся в виде 2—3 валиков. Исследование со щелевой лампой позволяет обнаружить более чем у половины заболевших поражение верхнего лимба в виде отечности, инфильтрации и васкуляризации. Нередко, особенно в остром периоде, роговица поражается в виде поверхностных мелкоточечных инфильтратов, не окрашивающихся флюоресцеином. Для лабораторной диагностики с давних времен используется метод соскоба с конъюнктивы. Препарат окрашивают по Романовскому—Гимз. Метод прост, но мало информативен. Более перспективны метод флюоресцирующих антител (МФА) и иммуноферментный метод (ИФА), а в последнее время в практике используются тест-системы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР).

ЛС выбора (схемы лечения)

Местно 5 р/сут:

Ломефлоксацин, капли глазные 0,3%;

Офлоксацин, капли глазные 0,3%;

Тетрациклин / Хлорамфеникол/ Колистиметат натрий, мазь глазная.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

4 р/сут:

Тетрациклин, мазь глазная 1%;

Эритромицин, мазь глазная 10 тыс ЕД/г.

Системная терапия (см. гл. "Инфекции, передающиеся половым путем").

РФТ хламидийного конъюнктивита новорожденных

Заболевание имеет тесную эпидемиологическую связь с урогенитальной инфекцией. Среди новорожденных, родившихся от инфицированной матери, хламидийный конъюнктивит обнаруживают в 20—50%.

Болезнь начинается на 4—14 день после родов с обильным гнойным отделяемым (отсюда и другое название этой патологии — бленнорея с включениями). Отделяемое может быть с бурым оттенком из-за примеси крови. Резко выражен отек век, конъюнктива гиперемирована, отечна, с гиперплазией сосочков, иногда формируются псевдомембраны. В 70% поражается один глаз. Хламидийный конъюнктивит новорожденных может осложниться блефаритом, стенозом слезно-носовых путей, рубцеванием конъюнктивы.

Типичный анамнез — урогенитальная инфекция у матери, сроки возникновения острого конъюнктивита. Лабораторная диагностика как и при хламидийном конъюнктивите взрослых.

ЛС выбора (схемы лечения):

Местно 21—28 дней 4 р/сут:

Тетрациклин, глазная мазь 1%;

Эритромицин, глазная мазь 0,5%.

Рабочая группа ВОЗ суммировала рекомендации по **профилактике** конъюнктивитов новорожденных следующим образом:

- в зонах повышенного риска гонококковой инфекции — инстилляции 1% раствора нитрата серебра, как альтернатива — закладывание 1% тетрациклиновой мази;
- в зонах малого риска гонококковой инфекции, но высокой распространенности хламидийной инфекции (ситуация в большинстве развитых стран) — закладывание 1% тетрациклиновой или 0,5% эритромициновой мази.

Главным в профилактике хламидийных конъюнктивитов новорожденных является своевременное выявление и лечение урогенитальной хламидийной инфекции беременных.

РФТ эпидемического хламидийного конъюнктивита

Объединяет заболевания, протекающие более доброкачественно, чем паратрахома, и возникающие в виде вспышек у посетителей бань, бассейнов и среди детей 3—5 лет в организованных коллективах (детских домах и домах ребенка).

Заболевание может начинаться остро, подостро или протекать как хронический процесс. Обычно поражается один глаз. Обнаруживаются гиперемия, отек, инфильтрация конъюнктивы, нередко в сочетании с небольшой предушной аденопатией.

При осмотре выявляются папиллярная гипертрофия, фолликулы в нижнем своде. Роговица поражается редко; обнаруживают точечные эрозии, субэпителиальные точечные инфильтраты. Лабораторная диагностика такая же, как и хламидийных конъюнктивитов взрослых.

Все конъюнктивальные явления могут претерпевать обратное развитие и без лечения через 3—4 недели. При более выраженных клинических формах рекомендуется следующая схема лечения:

Местно 14—21 сут:

Ломефлоксацин, глазные капли 6 р/сут;

Офлоксацин, глазные капли 6 р/сут;

Тетрациклин, глазная мазь 1%, 4 р/сут;

Эритромицин, глазная мазь 10 тыс ЕД/г 4 р/сут.

Кератиты

Кератиты герпетические 458

Кератиты бактериальные (язва роговицы) 461

Кератиты грибковые 463

Кератит — воспаление роговой оболочки. В случае нарушения целостности эпителиального покрытия роговицы говорят о язве роговицы.

Классификация

В зависимости от возбудителя заболевания выделяют следующие формы инфекционных, обычно язвенных кератитов:

- герпес-вирусные;
- бактериальные;
- акантамебные;
- грибковые.

Этиология

- Бактерии (синегнойная палочка, гонококк, стафилококк).
- Вирусы (вирус простого герпеса, вирус варицелла — зостер).
- Грибы.
- Паразиты (акантамеба).

Факторы риска

Экзогенные: контактные линзы, особенно длительного ношения, загрязненные контейнеры для контактных линз.

Травма роговицы, в том числе инородными телами, химическим, термическим и лучевым факторами.

Ранее выполненные хирургические вмешательства на роговице, расхождение швов.

Местная длительная терапия: кортикостероиды, антибиотики, анестетики.

Патология вспомогательного аппарата глаз (инфекционная и неинфекционная):

- конъюнктивит, особенно острый бактериальный;
- блефарит, каналикулит, дакриоцистит;
- неправильный рост ресниц, заворот или выворот век;
- недостаток слезной жидкости;
- поражение нервов 3, 5, 8 пары.

Роговичные нарушения:

- понижение чувствительности роговицы;
- буллезная кератопатия;
- эрозии и микроэрозии;
- вторичная инфекция (вирусная или бактериальная).

Общие заболевания:

- сахарный диабет;

- нарушение питания; заболевания, приводящие к истощению;
- заболевания иммунного генеза, в том числе иммунодефициты;
- атопический дерматит и другие кожные заболевания;
- витаминная недостаточность.

Иммуносупрессивная терапия:

- системная и местная иммуносупрессивная терапия (кортикостероиды),
- иммуносупрессивная терапия при опухолях, трансплантации органов, системных иммунных заболеваниях.

Клинические признаки и симптомы

Воспаление роговицы всегда сопровождается раздражением глаза: отмечаются боль, сужение глазной щели, слезотечение, светобоязнь, гиперемия конъюнктивы. В роговицу могут врастать поверхностные (продолжение конъюнктивальных) и глубокие (продолжение циллиарных) сосуды. Воспалительная инфильтрация проявляется помутнением и утолщением роговицы, нарушением блеска и зеркальности. Кератит часто сопровождается воспалительным поражением радужки (ирит), что выражается в изменении ее цвета и сужении зрачка.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Окраска флюоресцеином выявляет поверхностный (эпителиальный) или более глубокий (стромальный) дефект роговицы. При тяжелых кератитах в передней камере скапливаются экссудат и гной, который может оседать на дно камеры (гипопион) или откладываться на задней поверхности роговицы (преципитаты).

Лабораторная диагностика проводится в зависимости от этиологических форм кератитов.

Кератит герпетический

Обнаружение антигенов вируса герпеса в соскобах с конъюнктивы методом флуоресцирующих антител — наиболее результативный метод экспресс-диагностики. Положительная реакция при поверхностных формах офтальмогерпеса наблюдается в 60—70%, при глубоких — в 40—50% случаев. При применении эффективных антигерпетических ЛС реакция отрицательна уже через 2—3 дня.

Вирус герпеса выявляется с помощью моноклональной иммуноферментной тест-системы.

Противогерпетические антитела определяются в слезной жидкости в реакции пассивной гемагглютинации.

Сенсибилизация лимфоцитов устанавливается в реакции бласт-трансформации и торможении миграции лейкоцитов.

Бактериальная язва

При бактериальной язве необходимы:

- мазок с конъюнктивы, окраска по Граму;
- посев с конъюнктивы на питательные среды: мясопептонный бульон, кровяной агар, шоколадный агар;
- соскоб платиновой петлей с язвенной поверхности и краев язвы.

Микроскопия материала соскоба, нанесенного на предметное стекло, или высев материала на элективные питательные среды дают наиболее результативный анализ в дифференциальной диагностике с грибами и амебами.

Мазок-отпечаток с язвы роговицы берется при глубоких язвах роговой оболочки. При этом на препарате не нарушается расположение микроорганизмов относительно патологического фокуса воспаления.

Выделенная микрофлора исследуется на чувствительность к антибиотикам.

Грибковая язва

При грибковой язве осуществляют:

- Мазок с конъюнктивы и соскоб с язвы роговицы, окраску по Граму. Выявляются отдельные веточки грибов или сплетения сетпированного мицелия, цепочки из спор.
- Посев с конъюнктивы или посев материала соскоба роговицы на среду Сабуро.

Акантамебная язва

В случае **акантамебной язвы**:

- Берутся мазок с конъюнктивы и соскоб с роговицы. Окраска по Граму или по Романовскому—Гимзе, но наиболее результативна окраска белым калкофлюром, выявляющим цисты.
- Проводят посев с конъюнктивы, соскоба роговицы, смыва из контейнера для контактной линзы на голодный агар, покрытый газоном убитой кишечной палочки.

Общие принципы фармакотерапии

Лечение кератитов представляет большие трудности и должно включать два принципиальных направления: противоинфекционное (специфическое) и патогенетическое. Выбор ЛС специфической терапии определяется доказанным лабораторно или наиболее вероятным (на основании клинической картины заболевания) возбудителем кератита.

Специфическая терапия:

- противовирусная;
- антибактериальная;
- противогрибковая;
- антипаразитарная.

Патогенетическая терапия:

- метаболическая (репаративная);
- антиаллергическая;
- противовоспалительная;
- иммуномодулирующая;
- гипотензивная.

Профилактика кератитов

Обучение пациентов правильному ношению контактных линз.

Обучение пациентов уходу за контактными линзами.

Ношение защитных очков для предупреждения роговичных травм во время занятий спортом и на производстве.

Предупреждение пациентов об опасности самолечения такими глазными ЛС, как кортикостероиды, антибиотики, которые повышают опасность развития грибковых кератитов.

Кератит герпетический

Указатель описаний ЛС

Вирулицидные
Флореналь

Нуклеозидные аналоги широкого спектра действия
Идоксуридин

Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой
Ацикловир 727
Полиаденил-уридиловая кислота

Герпес-вирусные поражения глаз — самая распространенная причина заболевания роговицы: с вирусом простого герпеса (ВПГ) связано более 50% язвенных поражений роговицы и более 60% роговичной слепоты. Вирус может длительно находиться в латентном состоянии в тройничном узле (бессимптомное инфицирование) и спустя много времени после первичного инфицирования развиваются рецидивы, составляющие 95% герпетических кератитов.

Латентный вирус может активизироваться при любых неблагоприятных условиях: стресс, инфекция, беременность, травма, хирургические вмешательства на глазном яблоке, лазерная иридэктомия, некоторые глазные капли (14).

Классификация

Выделяют:
- герпетический кератит эпителиальный;
- герпетический кератит стромальный (дисковидный);
- герпетическая язва роговицы;
- герпетический кератоувеит;
- герпетический увеит.

Герпетический кератит эпителиальный

Это наиболее частый тип офтальмогерпеса — встречается в 36,3% случаев.

В пожилом возрасте кератит нередко **протекает** бессимптомно — покраснение глаза невелико или может отсутствовать, боль незначительна. В детском возрасте, напротив, герпетический кератит сопровождается болью, выраженным покраснением и светобоязнью.

Наиболее ранние **признаки** вирусного поражения эпителия роговицы — образование точечных эпителиальных помутнений или мелких везикул. Сливаясь, пузырьки и инфильтраты образуют своеобразную фигуру ветки дерева. По офтальмологической картине выделяют древовидную (везикулезную, звездчатую, точечную), древовидную с поражением стромы, картообразную разновидности.

Герпетический кератит стромальный (дисковидный)

Распространен меньше, но относится к более тяжелой патологии.

Инфильтрация диффузная в средних слоях роговицы, округлой, овальной формы в центральной или парацентральной области. Иногда формируется несколько очагов в поверхностных отделах стромы. Болезнь развивается медленно. Явления ирита выражены в той или иной степени.

Для стромального (дисковидного) кератита характерны два признака: наличие преципитатов (иногда они плохо видны из-за отека роговицы) и быстрый терапевтический ответ на применение кортикостероидов.

Имеет **характерную картину**. При отсутствии изъязвлений в поверхностных слоях стромы имеется один или несколько инфильтратов или диффузный дисковидный инфильтрат во всех слоях стромы роговицы. Почти всегда заболевание сопровождается вовлечением в воспалительный процесс сосудистого тракта с появлением преципитатов, складок десцеметовой оболочки.

Картину стромального дисковидного кератита можно наблюдать и при других инфекционных заболеваниях (глазной зостер, туберкулез, грибковая и акантамебная инфекция). Диагностируется на основании характерного для герпеса упорного рецидивирующего течения и лабораторных данных.

Герпетическая язва роговицы

Относится к очень тяжелым заболеваниям и может быть исходом любой формы офтальмогерпеса при распространении некротического процесса вглубь стромы роговицы с образованием дефекта ткани. Тяжелые язвы развиваются при вирусной инвазии в строму, что вызывает активную иммунную реакцию.

Характерно вялое течение, изредка боли. При неблагоприятных условиях, особенно при бактериальной и грибковой суперинфекции, течение заболевания приобретает бурный характер: язва углубляется, некротизированная ткань роговицы отторгается, и может наступить перфорация роговицы. Последнее чревато тяжелыми осложнениями — образованием сращенного бельма с выпавшей радужной оболочкой или проникновением инфекции внутрь с последующей гибелью глаза.

Наблюдается типичная картина дефекта эпителия с ярким окрашиванием язвы роговицы после инстилляции флуоресцеина.

Герпетический кератоувеит

Клиническая форма заболевания, при которой имеются явления кератита (с изъязвлением или без него), но преобладают признаки поражения сосудистого тракта.

Наличие инфильтратов в различных слоях стромы роговицы. При развитии изъязвления захватываются наиболее поверхностные слои роговицы; отмечаются глубокие складки десцеметовой оболочки, преципитаты, экссудат в передней камере, новообразованные сосуды в радужной оболочке, задние синехии. Нередко развивается буллезный кератоиридоциклит с появлением пузырей и эрозий в эпителиальном покрове. Уже в остром периоде заболевания повышается внутриглазное давление.

Характерная клиническая картина тяжелого поражения глаза, сочетающая явления кератита и выраженные признаки заболевания сосудистого тракта.

Герпетический увеит

Без поражения роговицы проявляется в виде ирита, иридоциклита, хориоретинита, иногда сочетается с периваскулитом сетчатки, невритом зрительного нерва.

Длительное вялое течение, нередко сопровождающееся периодическими болями в глазу.

Слабая интенсивность перикорнеальной инъекции, наличие преципитатов (мелких или крупных типа "сальных", но с центральным расположением), легкая стушеванность рисунка и изменение цвета радужной оболочки, новообразование сосудов в ней, склонность к образованию задних синехий плоскостного характера.

Основные принципы фармакотерапии

После заражения ВПГ остается пожизненная персистенция вируса в организме, и ни одно ЛС из известных в настоящее время не способно элиминировать вирус из организма, однако может предупредить рецидив.

Лечение следует начинать по возможности немедленно — задержка на 1—2 дня может привести к значительной потере зрения или к гибели глаза. В плане фармакотерапии следует учитывать, что клиническая картина герпетических поражений глаз нередко осложняется сопутствующей инфекцией и метаболическим поражением тканей глаза, повышением внутриглазного давления и вторичной глаукомой, нарушениями прозрачности хрусталика и развитием катаракты (10).

Предпочтение следует отдать селективным противогерпетическим ЛС (3). При местной терапии ацикловиром и интерфероном противовирусный эффект усиливается. При среднетяжелых и тяжелых формах необходимо лечение в стационаре.

ЛС выбора (схемы лечения):

7—36 сут:

Ацикловир, мазь глазная 3%, 5 р/сут;
Идоксуридин, капли глазные 0,1%, 4—5 р/сут;
Интерферон человеческий лейкоцитарный 8 тыс ЕД/фл, разводится в 1 мл дистиллированной воды, инстилляции 6—8 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Интерферон человеческий лейкоцитарный, 500 мкг/фл, разводится в 1 мл дистиллированной воды, инстилляции 6—8 р/сут;
Полиаденил-уридиловая кислота, инстилляции 6—8 р/сут;
Флуоренонилглиоксал, мазь глазная 0,5%, 5 р/сут.

При среднетяжелом и тяжелом течении, а также при частых рецидивах дополнительно назначают ЛС системного противогерпетического действия (см. гл. "Герпетические инфекции").

В случаях глазной гипертензии (вторичная глаукома):

Бетаксолол, капли глазные, 2 р/сут;
Бринзоламид, капли глазные, 2 р/сут.

Кератиты бактериальные

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Тобрамицин

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Интерфероны
Интерферон альфа

Макролиды
Эритромицин 964

Пенициллины
Оксациллин 840

Сульфаниламиды
Сульфацетамид 891

Тетрациклины
Доксициклин 754

Фениколы
Хлорамфеникол 921

Фузидины
Фузидиевая кислота 911

Хинолоны и фторхинолоны
Ломефлоксацин 807
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Цефалоспорины
Цефазолин 929
Цефтазидим 942

Другие ЛС
Антазолин/тетризолин

Этиология

Основные возбудители:

Частые: *S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus* spp. (*S. pneumoniae* и др.), *P. aeruginosa, Enterobacteriaceae*.

Редкие: *Corynebacterium* spp., *Moraxella* spp., *Mycobacterium* spp., *Neisseria* spp., *Nocardia* spp.

РФТ язвы роговицы, вызванной синегнойной палочкой

Развивается бурно, сопровождается сильной режущей болью, слезотечением, светобоязнью. Гнойное отделяемое умеренное, нередко как бы фиксировано к язве. Быстро развивается ирит, появляется гипопион. Через 2—3 дня язва с гнойным кратерообразным дном может привести к перфорации роговицы.

Лечение необходимо начинать немедленно.

Местно 14—36 сут:

Ломефлоксацин, капли глазные 0,3%;

Тобрамицин, капли глазные 0,3%;

Моксифлоксацин, капли глазные 0,3%.

Антимикробные ЛС используют по методике форсированной терапии: первые 2 ч каждые 15 мин, затем до конца суток каждый час, последующий день каждые 2 ч, в дальнейшем каждые 3 ч. При одновременном использовании тобрамицина и ломефлоксацина эффективность терапии повышается.

Субконъюнктивально (парабульбарно) 1 р/сут 10—20 сут:

Тобрамицин 20 мг;

Цефтазидим 100 мг.

РФТ язвы роговицы, вызванной гонококком

На фоне характерного анамнеза обычно поражаются оба глаза, с обильным гнойным отделяемым из конъюнктивального мешка. Язва протекает бурно, сопровождается быстрым разрушением стромы роговицы, что приводит к перфорации уже в первые сутки.

Местное и системное лечение начинается немедленно при подозрении на гонококковый характер поражения глаз.

При раздвинутых веках конъюнктивальный мешок обильно промывается:

Борная к-та 2% р-р 1 р/сут.

Местно 6—8 р/сут 7—21 сут:
Ломефлоксацин, капли глазные 0,3%;
Офлоксацин, глазные капли 0,3%;
Моксифлоксацин, глазные капли 0,3%.
Внутрь: см. гл. "Инфекции, передающиеся половым путем".

Антиаллергическая терапия:
Антазолин 0,5 мг/мл +
Тетризолин 0,4 мг/мл глазные капли, инстилляции 2 р/сут.

При появлении язвы роговицы — глазные капли репаранты (см. Язвенный блефарит).

РФТ язва роговицы, вызванной стафилококком

Развивается при хроническом блефарите и конъюнктивите или при попадании инородного тела. Очаг инфильтрации роговицы ограниченный, изъязвляется постепенно, раздражение глаза умеренное, явления ирита обычно слабо выражены.

ЛС выбора (схемы лечения)**:**
Ванкомицин, капли глазные 1%, 4—6 р/сут;
Фузидиевая кислота, гель глазной 1% 2 р/сут;
Ципрофлоксацин, капли глазные 0,3% 4—6 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения)**:**
Гентамицин, капли глазные 0,3% 4—5 р/сут;
Сульфацил натрий, капли глазные 20% 4—5 р/сут;
Хлорамфеникол, капли глазные 0,2% 4—5 р/сут;
Тетрациклин, мазь глазная 1% 3—4 р/сут;
Эритромицин, мазь глазная 1% 3—4 р/сут.

При тяжелом течении язвы — инъекция субконъюнктивальная (парабульбарная):
Ванкомицин 25 мг;
Оксациллин 100 мг;
Цефазолин 100 мг.

Кератиты грибковые (кератомикозы)

Указатель описаний ЛС

Антисептики и раневые покрытия
Борная кислота

Азолы
Кетоконазол 778
Миконазол 821

Другие ЛС
Антазолин/тетризолин
Диклофенак
Кромогликат натрия
Ладоксамид

Этиология

Различные виды грибов, обитающие на конъюнктиве, в слезных путях, на контактных линзах, а также попадающие при травме глаза (чаще всего причиной кератитов являются *Aspergillus, Candida, Fusarium, Cephalosporium*).

Клинические признаки и симптомы

Упорное течение, нередко гибель глаза. Часто отмечаются гипопион, сильная боль в глазу, но перфорация роговицы встречается редко.

Диагноз

Кератит начинается с эрозий роговицы, на месте которых впоследствии появляется серовато-белый очаг с крошковидной рыхлой поверхностью, с отсевом дочерних сливающихся элементов, что приводит к прорастанию всей толщи роговицы. Обнаружение возбудителя в соскобах с пораженной роговицы или ростом на среде Сабуро.

Основные принципы фармакотерапии

Длительное, обычно системное и местное.

Системные антимикотики: см. гл. "Антимикотики".

Местно 3—4 р/сут

Борная к-та 2% р-р — промывание конъюнктивального мешка;

Кетоконазол, суспензия глазная;

Миконазол, мазь глазная.

Дополнительно проводится:

Антиаллергическая терапия:

При остром течении:

Антазолин/тетризолин 0,4, глазные капли 2 р/сут 7 сут.

При подостром течении:

2 р/сут 14 сут:

Кромогликат натрия, капли глазные 2%;

Лодоксамид, капли глазные 0,1%.

Противовоспалительная терапия:

Диклофенак, капли глазные 0,1%, 2—3 р/сут 14 сут.

Эндофтальмиты

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Амикацин 708
Тобрамицин

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Цефалоспорины
Цефтазидим 942

Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768

Эндофтальмит — гнойное воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса в стекловидном теле. Чаще всего причиной является S. aureus, реже — P. aeruginosa, P. vulgaris.

Факторы риска

- Проникающие ранения глаза.
- Полостные операции на глазном яблоке.
- Перфорация язвы роговицы.

Клинические признаки и симптомы

Развиваются через 2—3 дня после воздействия провоцирующих факторов, реже — после метастазирования возбудителя из очага воспаления. Для заболевания характерны боли в глазу, умеренный отек век и конъюнктивы, резкое снижение остроты зрения. Гнойный септический эндофтальмит может перейти в панофтальмит, т.е. гнойное воспаление всех тканей и оболочек глаза.

Диагноз

Роговица отечна, в передней камере имеется гипопион или фибринозный экссудат: радужка отечна, гиперемирована. В начальном периоде эндофтальмита определяются плавающие помутнения в стекловидном теле, затем появляется желто-серый рефлекс в области зрачка.

Основные принципы фармакотерапии

Местная и системная антимикробная терапия (13).

Субконъюнктивально (парабульбарно) 1 р/сут 14—21 сут:

Амикацин 20 мг;
Ванкомицин 25 мг;
Тобрамицин 20 мг;
Цефтазидим 100 мг.

Целесообразно сочетание ванкомицина с аминогликозидом или цефтазидимом (каждое ЛС в отдельном шприце).

Интравитреально:

Амикацин 0,4 мг;
Ванкомицин 1 мг в 0,1 мл;
Цефтазидим 2,25 мг в 0,1 мл.

Целесообразно сочетание ванкомицина с аминогликозидом или цефтазидимом (каждый препарат в отдельном шприце).

Грибковый эндофтальмит

(Основные принципы фармакотерапии см. гл. "Микозы")

Литература

1. *Вахова Е.С. Клиника и лечение хламидийных конъюнктивитов. Materia Medica. 1999; 4: 36—45.*
2. *Майчук Ю.Ф. Глазные инфекции. Русский медицинский журнал. 1999; 1: 16—19.*
3. *Майчук Ю.Ф. Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестник офтальмологии. 2000; 3: 35—37.*
4. *Майчук Ю.Ф. Фармакотерапия воспалительных заболеваний глаз: вчера, сегодня, завтра. Актовая лекция. Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. —М., 2001, 7—17.*
5. *Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Синдром сухого глаза, как последствие эпидемического кератоконъюнктивита. В кн. 7 съезд офтальмологов России. М., 2000. Т. 2. С.154.*
6. *Майчук Ю.Ф., Южаков А.М. Оптимизация антибактериальной терапии при глазных инфекциях. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2002. — Т. 2. — № 2. — С. 44—52.*
7. *Южаков А.М., Травкин А.Г., Киселева О.А. и др. Статический анализ глазной заболеваемости и инвалидности в РСФСР. Вестник офтальмологии. 1991. — № 2. — С. 5—7.*
8. *Яковлев В.П., Литовченко К.В. Левофлоксацин — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. Инфекция и антимикробная терапия. — 2001. — № 5. — С.132—140.*
9. *Яковлев С.В., Яковлев В.П. Антимикробная химиотерапия в таблицах. Consilium Medicum. 2001. Т. 3. — № 1. — С. 3—50.*
10. *Boyd B.F. Advances in herpes simplex eye disease. Highlinghs of Ophthalmology 2000; № 5: 54—8.*
11. *English F. Demodicosis. In: Current ocular therapy. Ed. F.T. Fraunfelder. W.B. Comp. Filadelphia; 2000. p. 94—5.*
12. *Garg. P., Pao G.N. Corneal ulcer: diagnosis and management. Community Eye Health 1999; № 3: 21—4.*
13. *Kaufman H.E. Treatment of viral disease of the cornea and external eye. Prog Retin Eye Res 2000; 19(1): 69—85.*
14. *Steinemann T.L. Staphylococcus. In: Current ocular therapy. Ed. F.T. Fraunfelder. W.B. Saunders Comp., Filadelphia; 2000. p. 71—3.*

Глава 19. Инфекции желудочно-кишечного тракта

Холера 467

Брюшной тиф 469

Паратифы А и В 472

Шигеллез 474

Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения 477

Заболевания, вызываемые Helicobacter pylori 479

При инфекциях ЖКТ этиотропные средства применяются с учетом этиологии, клинического варианта, тяжести и периода болезни. Показаниями для назначения антимикробных ЛС служат:

- колитический вариант диарейной инфекции с тяжелым и среднетяжелым течением в начальном периоде и разгаре болезни;
- затянувшееся более чем на 10 дней бактериовыделение в периоде реконвалесценции.

Не рекомендуется применять антимикробные ЛС при гастроэнтеритическом варианте диарейной инфекции, при легком, стертом течении колитического варианта и в периоде реконвалесценции при любой форме кишечного заболевания.

Назначать пациенту антимикробное ЛС целенаправленного действия необходимо исходя из установленного нозологического (этиологического) диагноза. При этом ЛС должно выбираться с учетом сведений о чувствительности к нему штаммов кишечных бактерий, выделяемых от пациентов в данной местности в последнее время. В случае, если патогенный микроорганизм оказался резистентным к назначенному ранее антибиотику (химиопрепарату), и от его применения нет положительного эффекта, следует продолжать курс лечения другим ЛС.

Комбинации из двух и более антибиотиков (химиопрепаратов) должны быть строго ограничены тяжелыми случаями заболевания.

Продолжительность курса этиотропной терапии определяется улучшением состояния пациента, нормализацией температуры тела, уменьшением кишечных расстройств (частота дефекаций, исчезновение примеси крови, уменьшение количества слизи в испражнениях, изменение характера стула). Сохраняющаяся в период ранней реконвалесценции легкая дисфункция кишечника не должна служить поводом для продолжения этиотропного лечения.

Назначение повышенных дозировок и проведение повторных курсов этиотропной терапии для нормализации функции кишечника не оправданы. В этих случаях решающую роль играет устранение дисбактериоза с применением бактериопрепаратов, стимулирующая терапия, нацеленная на повышение защитных функций организма, усиление тканевого иммунитета и фагоцитоза, стимуляция репарационных процессов в кишечнике.

Холера

Указатель описаний ЛС

Нитрофураны
Фуразолидон 916

Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Тетрациклины
Доксициклин 754

Хинолоны и фторхинолоны
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*
Норфлоксацин 839
Норбактин *838*

Холера — острое инфекционное заболевание, возникающее в результате размножения в просвете тонкой кишки холерного вибриона. Характеризуется развитием диареи, возможны быстрая потеря внеклеточной жидкости и электролитов, возникновение гиповолемического (дегидратационного) шока и острой почечной недостаточности.
Заболевание относится к карантинным инфекциям, способно к эпидемическому распространению.

Этиология

Возбудителем заболевания является грамотрицательный аэробный микроорганизм *Vibrio cholerae*.

Эпидемиология

Источником холерных вибрионов является только человек. Эпидемиологическую опасность представляют вибриононосители, больные легкой (стертой) формой, составляющие основную группу инфицированных людей.

Механизм передачи заболевания — фекально-оральный. Возникновение большинства эпидемий четко связано с водным фактором, однако распространению болезни в бытовых условиях способствует также прямое загрязнение пищи инфицированными фекалиями. Во внешней среде, в частности на пищевых продуктах, вибрионы выживают до 2—5 дней, на солнечном свете погибают через 8 часов.

Люди обладают высокой восприимчивостью к холере. После перенесенной болезни вырабатывается непродолжительный иммунитет: повторные случаи заболевания наблюдаются уже через 3—6 месяцев.

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 5 дней (чаще 2—3 дня). Начало заболевания острое, без лихорадки и продромальных явлений.

Первые клинические признаки:
- внезапный позыв на дефекацию;
- отхождение кашицеобразных или водянистых испражнений.

Развернутая клиническая картина:
- повторные императивные позывы на дефекацию, не сопровождающиеся болевыми ощущениями;
- рвота;
- испражнения и рвотные массы вида "рисовой воды";

- постоянное сокращение интервалов между дефекациями;
- увеличение объемов испражнений при каждой последующей дефекации;
- при присоединении рвоты быстро прогрессирующее обезвоживание (эксикоз).

Осложнения:

- гиповолемический шок;
- присоединение вторичной инфекции (у ослабленных больных — пневмонии, абсцессы, флегмоны, сепсис).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Во время эпидемической вспышки диагноз холеры при наличии характерных проявлений болезни трудностей не представляет и может быть поставлен на основании клинических симптомов.

Лабораторная диагностика:

- бактериологическое исследование (основной метод);
- серологические методы (применяют для ретроспективной диагностики).

Положительный ответ возможен через 12—36 ч, отрицательный — через 12—24 ч.

Методы ускоренной диагностики:

- иммунолюминесцентный;
- иммобилизационный;
- реакции непрямой гемагглютинации (РНГА).

РНГА с эритроцитарным холерным энтеротоксическим диагностикумом (диагностический титр 1:160) может быть положительна с 5—6-го дня болезни, достигая максимума на 14—21-й день.

Клинические рекомендации

Основные принципы терапии:

- восстановление объема циркулирующей крови;
- восстановление электролитного состава клеток и тканей;
- антимикробная терапия (вспомогательное лечение).

Антимикробная терапия позволяет сократить продолжительность клинических проявлений заболевания и ускорить эрадикацию вибрионов.

Взрослым:

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь:

Доксициклин по 0,3 г однократно;
Норфлоксацин по 0,4 г 2 р/сут 3 дня;
Моксифлоксацин 1 г однократно.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь:

Ко-тримоксазол по 0,96 г 2 р/сут 3 дня;
Фуразолидон по 0,1 г 4 р/сут 3—5 дней.

Детям:

Ко-тримоксазол по 5 мг/кг (по триметоприму) 2 р/сут 3 дня.

Вибриононосителям проводят пятидневный курс антимикробной терапии.

Профилактика

Комплекс профилактических мероприятий проводят в соответствии с официальными документами.

Основные противоэпидемические мероприятия по локализации и ликвидации очага холеры:

- ограничительные меры и карантин;
- выявление и изоляция лиц, контактировавших с больными, вибриононосителями и с зараженными объектами внешней среды;
- лечение больных холерой и вибриононосителей;
- профилактическое лечение контактировавших лиц;
- текущая и заключительная дезинфекции.

Профилактические и санитарно-гигиенические мероприятия в населенных пунктах проводят в течение года после ликвидации холеры.

Специфическая профилактика:

- холерная вакцина.

Вакцинацию проводят по эпидемическим показаниям, ревакцинацию — не ранее, чем через 3 мес после первичной иммунизации; холероген-анатоксин вводят однократно ежегодно.

Брюшной тиф

Указатель описаний ЛС

Хинолоны и фторхинолоны
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*

Цефалоспорины
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Брюшной тиф — острая инфекционная болезнь, обусловленная сальмонеллой; характеризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, бактериемией, увеличением печени и селезенки, энтеритом и своеобразными морфологическими изменениями лимфатического аппарата кишечника.

Этиология

Возбудитель брюшного тифа — *Salmonella typhi*. Относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*, виду *Salmonella enterica*. *S.typhi* умеренно устойчива во внешней среде: в почве, воде может сохраняться до 1—5 месяцев, в испражнениях — до 25 дней, на белье — до 2 недель, на пищевых продуктах — от нескольких дней до недель, особенно продолжительно — в молоке, мясном фарше, овощных салатах, где при температуре выше 18 °С она способна размножаться. При нагревании быстро погибает. Дезинфицирующие средства (лизол, хлорамин, фенол, сулема) в обычных концентрациях убивают возбудителя в течение нескольких минут.

Эпидемиология

Брюшной тиф является кишечным антропонозом. Единственный источник и резервуар инфекции — человек:

- хронические бактерионосители, выделяющие сальмонеллы в течение многих лет и даже десятков лет (чаще);
- лица с легкими и атипичными формами болезни (не всегда своевременно изолируются, посещают общественные места, продолжают выполнять служебные обязанности, в том числе на объектах питания и водоснабжения).

Механизмы передачи возбудителей:

- фекально-оральный (основной);
- контактно-бытовой (редко, преимущественно среди детей).

Восприимчивость людей к брюшному тифу различна, невосприимчивость обычно обусловлена наличием специфического иммунитета в результате перенесенного заболевания, бытовой иммунизации или вакцинации. Постинфекционный иммунитет при брюшном тифе является строго специфичным и может сохраняться довольно продолжительно (15—20 лет).

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период: продолжительность — 9—14 дней (может длиться от 7 до 25 дней).

Начальный период:

- признаки общей интоксикации без органного поражения;
- несколько позже:
  - — появление признаков поражения органов ЖКТ;
  - — гепатолиенальный синдром;
  - — специфический бронхит и т.д.

Разгар болезни:

Характерные признаки появляются на 7—8-й день:

- резкая заторможенность (вследствие усиления интоксикации);
- нарушение сознания (инфекционно-токсическая энцефалопатия);
- розеолезная экзантема;
- возможно развитие пневмонии на фоне бронхита.

Угасание основных клинических проявлений:

Литическое снижение температуры тела, затем ее нормализация.

Выздоровление:

Начинается после нормализации температуры тела и длится 2—3 недели.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В начале болезни брюшной тиф можно заподозрить на основании:

- эпидемиологических предпосылок;
- лихорадки;
- характерной интоксикации без выраженных органных поражений.

Клиническая диагностика существенно упрощается при присоединении характерных симптомов брюшного тифа:

- увеличение печени;
- увеличение селезенки;
- появление розеолезной сыпи.

Рекомендуемые лабораторные исследования:

Бактериологическое исследование крови: дает положительные результаты уже в первые дни болезни.

Иммунофлуоресцентный метод: позволяет получить предварительный результат в течение 10—12 часов; должен быть обязательно подтвержден классическим методом гемокультуры.

Бактериологическое исследование испражнений и мочи: используют для диагностики и контроля за выздоровлением.

Посев дуоденального содержимого (порции В и С): проводят за 7—10 дней до выписки.

Серологические методы, например РНГА: имеют меньшее значение для диагностики, чем бактериологический метод, обязательно ставятся в динамике (диагностический титр 1:200 и выше). РНГА с цистеином используют для разграничения хронического и транзиторного бактерионосительства.

Новые иммунологические методы выявления антител и антигенов брюшнотифозных микробов:

- иммуноферментный анализ (ИФА);
- реакция встречного иммуноэлектрофореза (ВИЭФ);
- радиоиммунный анализ (РИА);
- реакция коагглютинации (РКА);
- реакция О-агрегатгемагглютинации (О-АГА).

Чувствительность методов составляет 90—95%, что позволяет использовать их для ранней диагностики.

Клинические рекомендации

Этиотропная терапия:

- занимает ведущее место в комплексном лечении;
- назначается всем больным брюшным тифом, паратифами А и В;
- продолжительность курса — до 10-го дня после нормализации температуры тела вне зависимости от тяжести течения и быстроты клинического выздоровления больного;

- предпочтительнее проведение ступенчатой терапии (сначала парентеральное введение антибиотиков, затем — внутрь);
- при отсутствии существенного улучшения в течение 4—5 дней проводят смену антибактериального препарата;
- для лечения рецидивов проводят повторный курс антибактериальной терапии со сменой антибактериального препарата. При этом необходимо учитывать антибиотикограмму аутокультуры (при условии ее выделения).

ЛС выбора (схемы лечения):

2 р/сут:

Офлоксацин в/в и внутрь по 0,4 г;

Моксифлоксацин в/в 0,4 г,

внутрь 0,5 г.

Назначаются до 10-го дня после нормализации температуры тела.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Цефтриаксон в/в по 2 г 1 р/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение препаратов, не активных в отношении сальмонелл (пенициллины, макролиды или аминогликозиды).

Преждевременная отмена этиотропной терапии.

Назначение антимикробных средств в малой дозировке.

Профилактика

Санитарный надзор за водоснабжением, пищевыми предприятиями, продажей продуктов питания и сетью общественного питания.

Контроль за очисткой, канализацией и обезвреживанием нечистот, борьба с мухами.

Специфическая профилактика:

- химическая сорбированная брюшнотифозная вакцина (для взрослых);
- спиртовая, обогащенная VI-антигеном, брюшнотифозная вакцина (для детей).

Паратифы А и В

Указатель описаний ЛС

Хинолоны и фторхинолоны
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*

Цефалоспорины
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Паратифы А и В — острые инфекционные болезни, вызываемые сальмонеллами и протекающие как брюшной тиф.

Этиология

Возбудителем паратифа А является *Salmonella enterica subs. enterica serovar paratyphi A*, паратифа В — *Salmonella enterica subs. enterica serovar paratyphi B.*

Эпидемиология

Источниками инфекции при паратифе А являются больные люди и бактерионосители, а при паратифе В — люди и животные (крупный рогатый скот, свиньи, домашняя птица).

Клинические признаки и симптомы

При **паратифе А** инкубационный период продолжается 8—10 дней. Заболевание чаще имеет среднетяжелое течение (возможны и тяжелые формы).

При **паратифе В** инкубационный период продолжается 5—10 дней. Заболевание протекает легче, чем брюшной тиф, хотя встречаются и тяжелые формы с гнойно-септическими осложнениями.

Паратиф А

В начальный период:
- гиперемия лица;
- инъекция сосудов склер;
- герпетическая сыпь на губах;
- насморк;
- кашель;
- сыпь полиморфная (розеолезная, макулезная, макуло-папулезная, петехиальная) появляется на 4—7-й день.

Паратиф В

В начальный период:
- явления острого гастроэнтерита;
- температурная кривая с большим суточным размахом, часто волнообразная;
- сыпь розеолезная, более обильная, чем при брюшном тифе, появляется на 4—6-й день.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз подтверждается выделением возбудителя, однако можно использовать и серологические реакции, особенно при постановке их в динамике.

Рекомендуемые исследования:

- бактериологическое: основной метод подтверждения диагноза;
- серологическое: РНГА (обычно отрицательная в течение всей болезни; в некоторых случаях — положительная в очень низких титрах).

Лечение, профилактика и врачебная экспертиза — такие же, как и при брюшном тифе.

Шигеллез

Указатель описаний ЛС

Нитрофураны
Нифуроксазид 838

Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Хинолоны и фторхинолоны
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*
Налидиксовая кислота 827
Норфлоксацин 839
Норбактин *838*
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*

Цефалоспорины
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Дизентерия (шигеллез) — инфекционное заболевание, характеризующееся общей инфекционной интоксикацией и поражением ЖКТ, преимущественно дистального отдела толстой кишки.

Этиология

Дизентерию вызывают бактерии рода Shigella, включающие 4 вида (*S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii, S. sonnei*). При разрушении микробных клеток выделяется эндотоксин, который играет большую роль в патогенезе и обусловливает клинические проявления болезни. Кроме того, шигеллы продуцируют несколько видов экзотоксина:

- цитотоксин, повреждающий мембраны эпителиальных клеток;
- энтеротоксин, усиливающий секрецию жидкости и солей в просвет кишки;
- нейротоксин, обнаруживаемый в основном у бактерий Григорьева—Шига (*S. dysenteriae* 1 серовара).

В современных условиях наибольшее распространение имеют шигеллы Флекснера и Зонне. Летальность в эпидемический период может достигать 2—7%.

Возбудители дизентерии, особенно шигеллы Зонне, отличаются высокой выживаемостью во внешней среде. В зависимости от температурно-влажностных условий они сохраняют свои биологические свойства от 3—4 дней до 1—2 месяцев, а в ряде случаев до 3—4 месяцев и даже более.

Эпидемиология

Дизентерия относится к антропонозам.

Механизм передачи возбудителя — фекально-оральный.

Пути передачи возбудителя:

- пищевой;
- водный;
- контактно-бытовой.

В условиях организованных коллективов наибольшее значение имеют пищевой и водный пути.

Источники инфекции:

- больные острой (наиболее контагиозны) и хронической формой;
- бактерионосители;
- лица с субклинической формой инфекции.

Шигеллы выделяются во внешнюю среду с фекалиями.

После перенесенного заболевания или бессимптомной инфекции формируется непродолжительный видо- и типоспецифический иммунитет.

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период составляет от 1 до 7 дней (чаще 2—3 дня). В типичных случаях заболевание начинается остро:

- вначале развивается синдром общей интоксикации;
- кишечные расстройства присоединяются, как правило, в ближайшие 2—3 часа после начала болезни;
- преобладают симптомы колита;
- испражнения содержат патологические примеси в виде слизи и прожилок крови (в тяжелых случаях при дефекации выделяется небольшое количество слизи с прожилками крови — "ректальный плевок").

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика дизентерии основывается на результатах клинического обследования и анамнестических сведениях. При наличии у больного синдрома энтероколита или гастроэнтероколита с преобладанием признаков колита в первую очередь следует предполагать наличие острой дизентерии.

Рекомендуемые исследования:

- **бактериологическое** (высев шигелл из испражнений): при трехкратном исследовании обеспечивает подтверждение диагноза у 40—60% больных;
- **иммунологическое** (для ускоренной диагностики):
  - — иммуноферментный анализ (ИФА);
  - — реакция агглютинации латекса (РАЛ);
  - — реакции коагглютинации (РКА);
  - — реакция иммунофлюоресценции (РИФ);
  - — полимеразная цепная реакция (ПЦР);
- **серологическое**:
  - — РНГА;
  - — РПГА (реакция пассивной гемагглютинации).

Диагностически достоверным показателем является увеличение титра антител не менее чем в 4 раза.

Клинические рекомендации

Лечение больных дизентерией комплексное и строго индивидуализированное в зависимости от:

- нозологической и клинической формы (варианта);
- тяжести и периода болезни;
- наличия осложнений и сопутствующих заболеваний (в том числе глистных и протозойных инвазий);
- индивидуальных особенностей больного (например, переносимости отдельных ЛС).

Выбор антимикробных средств проводится с учетом возбудителя конкретного клинического варианта, тяжести и периода болезни.

Взрослым:

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 2 р/сут 3—5 дней:

Норфлоксацин по 0,4 г;

Офлоксацин по 0,4 г;

Моксифлоксацин по 0,5 г.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 3—5 дней:

Ко-тримоксазол по 0,96 г 2 р/сут;

Нифуроксазид по 0,2 г 4 р/сут.

Детям:

Внутрь:

Ко-тримоксазол по 5 мг/кг (по триметоприму) 2 р/сут 3 дня (если возбудитель чувствителен);

Налидиксовая кислота по 55 мг/кг/сут 5 дней;

Нифуроксазид по 0,2 г 4 р/сут 3 дня.

В/в или в/м 3—5 сут:

Цефтриаксон по 0,25—0,5 г/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Комбинации из двух и более антимикробных ЛС должны быть строго ограничены тяжелыми случаями заболевания.

Назначение повышенных дозировок антимикробных препаратов и проведение по-

вторных курсов с целью нормализации функции кишечника и ликвидации продолжающегося в периоде реконвалесценции бактериовыделения неоправданны.

Оценка эффективности лечения

Продолжительность курса этиотропной терапии зависит от динамики улучшения состояния больного, нормализации температуры тела и уменьшения кишечных расстройств.

При среднетяжелой форме диарейной инфекции курс этиотропной терапии обычно продолжается 3—4 дня, при тяжелой — 4—5 дней. Сохраняющаяся в периоде ранней реконвалесценции легкая дисфункция кишечника (кашицеобразный стул до 2—3 р/сут, умеренные явления метеоризма) не должна служить поводом для продолжения этиотропного лечения.

Профилактика

Медицинское наблюдение (7 дней) за лицами, находившимися в контакте с больными дизентерией.

Контрольное бактериологическое исследование контактных лиц при выявлении больного дизентерией в организованном коллективе (химиопрофилактика у контактных лиц не проводится).

Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Эритромицин 964

Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Хинолоны и фторхинолоны
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*
Норфлоксацин 839
Норбактин *838*
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*

Цефалоспорины
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Этиология

Причиной острого гастроэнтерита и энтероколита наряду с бактериями (*Bacillus cereus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Staplylococcus aureus, Salmonella spp., Escherichia coli, Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni* и др.) могут быть вирусы (энтеровирусы, ротавирусы, вирус *Norwalk* и родственные ему вирусы *Hawaii, Snow Mountain, Taunton*, кальцивирусы, астровирусы и прочие мелкие круглые вирусы (*Wollan, Ditchling, Cockle*).

Клинические признаки и симптомы

"Водянистая" (неинвазивная) диарея. Ее вызывают энтеропатогенные эшерихии, некоторые сальмонеллы, продуцирующие энтеротоксины в организме человека, а также *B. cereus, C. perfringens, S. aureus,* продуцирующие токсины в продуктах питания. Их размножение в кишечнике не имеет существенного значения для дальнейшего развития заболевания.

"Кровянистая" (дизентерииподобная) диарея. Связана с поражением слизистой оболочки кишечника возбудителями, способными как к инвазии, так и к токсинообразованию (*E. coli, V. parahaemolyticus*, некоторые *Salmonella, Y. enterocolitica, C. jejuni* и др.).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для диагностики используют те же методы, что и при шигеллезе.

Клинические рекомендации

При "водянистой" диарее, протекающей без признаков генерализации процесса:

- антимикробная терапия не показана;
- целесообразно назначение лоперамида, других симптоматических средств.

При "водянистой" диарее с признаками генерализации процесса и при дизентерииподобной диарее:

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 2 р/сут 3—5 дней:

Норфлоксацин по 0,4 г;

Офлоксацин по 0,4 г;
Моксифлоксацин по 0,5 г.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ко-тримоксазол внутрь по 0,96 г 2 р/сут 3—5 дней;
Цефтриаксон в/в или в/м по 1—2 г 1 р/сут 5—7 дней.
При кампилобактериозе:
Эритромицин внутрь по 0,5 г 4 р/сут 5 дней.

Профилактика

Медицинское наблюдение (7 дней) за лицами, находившимися в контакте с больными дизентерией.

Контрольное бактериологическое исследование контактных лиц при выявлении больного дизентерией в организованном коллективе (химиопрофилактика у контактных лиц не проводится).

Заболевания, вызываемые Helicobacter pylori

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Нитрофураны
Фуразолидон 916

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс 844
Хиконцил 919

Тетрациклины
Тетрациклин 898

Другие ЛС
Висмута субсалицилат
Висмута субцитрат*
Лансопрозол
Омепразол
Рабепразол
Ранитидина висмута цитрат

H. pylori вызывает:
- активный хронический антральный гастрит (типа B);
- язвенную болезнь желудка;
- язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки.

H. pylori считается основным фактором риска развития:
- MALT (Mucosa associated lymphoid tissue) лимфомы;
- рака желудка.

Роль *H. pylori* в развитии функциональной диспепсии и желудочно-пищеводного рефлюкса не доказана.

Этиология и патогенез

H. pylori — спиралевидная грамотрицательная бактерия, которая в процессе эволюции адаптировалась к существованию на поверхности эпителия желудка, несмотря на наличие мощных бактерицидных механизмов. У *H. pylori* имеется несколько факторов вирулентности, к наиболее важным из которых относится белок CagA. Ген данного белка локализуется на особом участке хромосомной ДНК — "островке патогенности", в состав которого входят около 30 генов; большая их часть отвечает за транспорт белка CagA внутрь клеток эпителия желудка. Внутри клеток белок подвергается фосфорилированию, а затем связывается с тирозинфосфокиназой. Образованный комплекс способствует повышению продукции интерлейкина-8 (ИЛ-8) — цитокина, запускающего воспалительную реакцию (включая экстравазацию нейтрофилов, выработку ими активных метаболитов кислорода, агрегацию тромбоцитов, формирование тромбов в капиллярах слизистой оболочки желудка и запуск цитокинового каскада). Кроме того, происходит усиление секреции гастрина и, следовательно, соляной кислоты.

Эпидемиология

Инфекция *H. pylori* относится к антропонозам. Она встречается повсеместно, причем, как правило, инфицирование происходит в детском возрасте. В развивающихся странах ее распространенность среди лиц ≤20 лет достигает 90%. В развитых странах этот показатель не превышает 30—50% (заболевают люди более старшего возраста).

Основным путем передачи инфекции считается фекально-оральный, риск заражения зависит от социальных и гигиенических условий.

В состав рода *Helicobacter* входят более 20 видов бактерий; помимо *H. pylori* определенное значение в развитии заболеваний ЖКТ имеет *H. heilmannii*.

Клинические признаки и симптомы

Инфицирование *H. pylori* у детей, как правило, протекает бессимптомно и сопровождается преходящей гипохлоргидрией. Возможные варианты клинического исхода при острой инфекции достаточно разнообразны. У подавляющего большинства больных развивается бессимптомный неатрофический пангастрит. Дальнейшее течение инфекционного процесса во многом определяется преимущественной локализацией очагов поражения. Так, поражение антрального отдела желудка повышает риск развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, а атрофические изменения в теле желудка — язвенной болезни и рака желудка. Причины развития инфекции *H. pylori* по тому или иному варианту не ясны.

Общие принципы фармакотерапии

Согласно мнению экспертов из Европейской группы по изучению *H. pylori*, терапия, направленная на излечение данной инфекции, показана:

- при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения или ремиссии, включая осложненную язвенную болезнь);
- при MALT лимфоме и атрофическом гастрите;
- больным, перенесшим резекцию желудка по поводу рака, и их ближайшим родственникам.

Терапия, направленная на излечение инфекции *H. pylori*, целесообразна:

- при функциональной диспепсии и на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств;
- при желудочно-пищеводном рефлюксе.

В отсутствие излечения инфекции *H. pylori* рецидив язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в течение 1 года отмечается у ≥80% больных, в противном случае частота рецидивирования не превышает 20%.

Антимикробные ЛС назначают с учетом чувствительности *H. pylori*.

H. pylori чувствительна к:

- бета-лактамным антибиотикам:
  - — пенициллинам,
  - — цефалоспоринам,
- макролидам;
- тетрациклинам;
- нитроимидазолам;
- нитрофуранам;
- фторхинолонам;
- рифамицинам.

H. pylori устойчива к:

- цефалоспоринам (цефалексин, цефсулодин);
- полимиксину;
- сульфаниламидам;
- триметоприму;
- ванкомицину;
- хинолонам (за исключением фторхинолонов);
- аминогликозидам;
- противогрибковым препаратам.

Несмотря на то что in vitro *H. pylori* чувствительна ко многим антимикробным ЛС, монотерапия любым из них не обеспечивает достаточно полного излечения инфекции. Это может быть обусловлено снижением активности многих ЛС в кислой среде, их недостаточным проникновением в желудочную слизь, а также медленным ростом возбудителя. В результате проведения клинических испытаний были определены эффективные комбинированные схемы лечения.

Помимо антимикробных ЛС, при заболеваниях, вызванных *H. pylori*, показано применение лекарственных средств, снижающих секрецию соляной кислоты (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2-рецепторов) и обладающих обволакивающим и гастропротективным действием (препараты висмута). Это способствует заживлению очагов поражения и повышению эффективности антибактериальной терапии.

Схемы лечения

Существуют двух-, трех- и четырехкомпонентные схемы лечения инфекции *H. pylori*.

ЛС выбора (двух- и трехкомпонентные схемы лечения):

Внутрь 14 сут:
Омепразол по 20 мг 1—2 р/сут;
Висмута субцитрат или субсалицилат по 120 мг 4 р/сут;
Ранитидина висмута цитрат по 400 мг 2 р/сут;
Амоксициллин по 1 г 2 р/сут;
Кларитромицин по 500 мг 2 р/сут.

Внутрь 7 или 14 сут:
Ингибитор протонной помпы:
Лансопразол по 30 мг 2 р/сут;
Омепразол по 20 мг 1—2 р/сут;
Рабепразол по 10—20 мг 1 раз/сут;
Ранитидина висмута цитрат по 400 мг 2 р/сут;
Кларитромицин по 500 мг 2 р/сут;
Амоксициллин по 1 г 2 р/сут;
Метронидазол по 500 мг 2—3 р/сут.

Альтернативные ЛС (трех- и четырехкомпонентные схемы лечения):

Внутрь 14 сут:
Амоксициллин по 1 г 2 р/сут;
Кларитромицин по 0,5 г 2 р/сут;
Препарат висмута (субцитрат или субсалицилат) по 120 мг 4 р/сут.

Внутрь 14 сут:
Амоксициллин по 1 г 2 р/сут;
Висмута субцитрат или субсалицилат по 120 мг 4 р/сут;
Фуразолидон по 100 мг 4 р/сут.

Внутрь 14 сут:
Ингибитор протонной помпы:
Лансопразол по 30 мг 2 р/сут;
Омепразол по 20 мг 1—2 р/сут;
Рабепразол по 10—20 мг 1 раз/сут;
Метронидазол по 500 мг 2—3 р/сут;
Препарат висмута (субцитрат или субсалицилат) по 120 мг 4 р/сут;
Тетрациклин по 500 мг 4 р/сут.

Выбор препарата, снижающего секрецию соляной кислоты или обладающего обволакивающим и гастропротективным действием, как правило, зависит от его переносимости и стоимости. В недавно опубликованном исследовании было показано, что схемы лечения, включающие ингибиторы протонной помпы, более эффективны.

Оценка эффективности лечения

Неэффективность лечения может быть обусловлена нарушением правил приема препаратов или развитием устойчивости *H. pylori* к тому или иному антибиотику. Так, устойчивость *H. pylori* к кларитромицину снижает эффективность терапии на 50%, к метронидазолу — на 30%. В странах Восточной Европы устойчивость к кларитромицину наблюдается в 10%, а к метронидазолу — в 40% случаев. Устойчивость к амоксициллину и тетрациклину встречается редко. При неэффективности основных и альтернативных схем лечения показана биопсия слизистой оболочки пораженного органа с проведением последующего бактериологического исследования (включая определение чувствительности возбудителя к антимикробным ЛС).

Наиболее часто побочные эффекты развиваются вследствие приема препаратов висмута, реже всего — на фоне терапии ингибиторами протонной помпы.

Литература

1. *Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: Suppl 2 : S3—S7.*
2. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: ninth informational supplement. Wayne, Pa.: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1999.*
3. *Calvet X., Garcia N., Lopez T., Gisbert J.P., Gene E., Roque M. A metaanalysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxycillin for treating Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:603—9.*
4. *Coelho L.G., Leon-Barua R., Quigley E.M. Latin-American Consensus Conference on Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 2000;95: 2688—91.*
5. *Boyanova L., Mentis A., Gubina M., et al. The status of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Eastern Europe. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 388—396*

6. *Ell C.; Schoerner C.; Solbach W.; Stolte M.; Vieth M.; Ridl W.; Moser W. The AMOR study: a randomized, double-blinded trial of omeprazole versus ranitidine together with amoxycillin and metronidazole for eradication of Helicobacter pylori. Eur J Gastroenterol Hepatolol 2001; 13:685—691*
7. *Buring S.M.; Winner L.H.; Hatton R.C.; Doering P.L. Discontinuation rates of Helicobacter pylori treatment regimens: a meta-analysis. Pharmacotherapy. 1999. 19. 324—332.*

Глава 20. Инфекции в онкогематологии

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Аминогликозиды
Амикацин 708
Гентамицин 742
Канамицин 775
Неомицин 831
Нетилмицин 832
Тобрамицин
Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин 957
Карбапенемы
Имипенем/циластатин 768
Меропенем 815
Линкозамиды
Клиндамицин 789
Линкомицин 805
Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Монобактамы
Азтреонам 706
Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Пенициллины
Ампициллин/сульбактам 721
Мезлоциллин**
Оксациллин 840
Пиперациллин 852
Пиперациллин/тазобактам 853
Тикарциллин/клавуланат 901
Полиены
Амфотерицин В 723
Полимиксины
Полимиксин В 856
Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой
Ацикловир 727
Ганцикловир 739
Сульфаниламиды, комбинированные с триметоприм
Ко-тримоксазол 794
Хинолоны и фторхинолоны
Гатифлоксацин*
Левофлоксацин 802
Таваник 894
Моксифлоксацин 824
Авелокс 700
Офлоксацин 846
Заноцин 760
Офлоксин 848
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956
Цефалоспорины
Цефепим 935
Максипим 810
Цефоперазон 938
Медоцеф 814
Цефобид 937
Цефоперазон/сульбактам
Сульперазон 885
Цефтазидим 942
Цефтриаксон 946
Лендацин 803
Мегион 812
Офрамакс 849

Цитостатическая терапия опухолей системы крови сопряжена с высоким риском развития тяжелых инфекционных осложнений, частота которых достигает более 80%. Основными факторами, определяющими возникновение инфекций при химиотерапии, являются развитие нейтропении (число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл) и длительный период ее сохранения (более 10 дней).

Этиология

Спектр микроорганизмов, способных вызвать инфекционные осложнения у больных со сниженным иммунитетом, крайне разнообразен (бактерии, грибы, вирусы, простейшие). Нередко в период нейтропении инфекция носит смешанный характер.

В последние 20 лет отмечается изменение спектра бактериальных патогенов. В 70-е годы преобладали инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, в основном *E. coli, P. aeruginosa, Klebsiella spp.*, которые составляли 60—70%. Частота инфицирования грамположительными бактериями была около 30%, среди них преобладал *S. aureus*.

В настоящее время на долю грамотрицательных микроорганизмов приходится около 30%, а частота выявления грамположительных бактерий достигает 60—70%. Из грамположительных бактерий доминируют коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*). Наблюдается увеличение числа стрептококковых инфекций, причем частота *S. pneumoniae* незначительна, в основном это представители группы *S. viridans*, среди которых чаще встречаются *S. mitis* и *S. sanguis*. Большая частота инфекций, вызванных *S. viridans*, наблюдается при проведении курсов химиотерапии, приводящих к развитию тяжелых мукозитов (лечение высокими дозами цитарабина, этопозида, трансплантация костного мозга), а также при использовании фторхинолонов внутрь в программе селективной деконтаминации кишечника. Летальность при стрептококковой инфекции высокая, достигает 17% и более.

Инфекции, вызванные *S. aureus*, частые в 70-х годах, в настоящее время встречаются редко, но для них также остается характерной высокая летальность. Обычно проникновение бактерий происходит через центральный венозный катетер. В этих случаях типичным является развитие тяжелых осложнений, таких как септические тромбозы, возникновение очагов (отсевов) в паренхиматозных органах, сепсис.

Энтерококки при инфекциях кровотока занимают третье место, среди них чаще встречается *E. faecium*. В основном это катетер-ассоциированный сепсис. Наряду с увеличением частоты энтерококковых инфекций, регистрируется их устойчивость к ванкомицину. Летальность при инфекциях, вызванных ванкомицинрезистентными штаммами энтерококка, достигает 40% и более.

Среди грамотрицательных бактерий, наряду с выявлением *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, регистрируются инфекции, вызванные *A.baumanii*, другими псевдомонадами — *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Pseudomonas stutzery*. Отмечается рост резистентности этих микроорганизмов ко многим антибиотикам (аминогликозидам, цефалоспоринам III поколения, антипсевдомонадным пенициллинам, фторхинолонам, в части случаев — к карбапенемам). Частота обнаружения полирезистентных штаммов синегнойной палочки в отделениях гематологии достигает 60%.

Анаэробные инфекции возникают значительно реже, составляя менее 5% случаев бактериемии, но часто анаэробы выделяются в ассоциации с другими возбудителями при поражении слизистой полости рта или перианальной области. Среди анаэробов наиболее часто определяются *C. perfringens и C. septicum*.

В течение последнего десятилетия наблюдается увеличение частоты микотических инфекций, которые в основном представлены грибами *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* Одновременно с расширением спектра возбудителей микотических инфекций увеличивается число штаммов грибов, резистентных к системным антимикотическим препаратам, в том числе и к амфотерицину В. Летальность при инвазивных микозах остается высокой. Даже при своевременном назначении противогрибковых препаратов при кандидемии погибает около 40% больных. В тех случаях, когда лечение кандидоза не проводится или ЛС используются поздно, летальность достигает 85%. При аспергиллезе летальность значительно выше, а у пациентов с сохраняющейся нейтропенией она достигает 100%.

Инфекции, обусловленные вирусом простого герпеса, наиболее часто встречаются у больных лимфопролиферативными заболеваниями, острыми лейкозами, а также в течение первых 2—3 недель после трансплантации костного мозга. Реактивация вируса простого герпеса наблюдается примерно у 25% больных острым лейкозом.

Реактивация цитомегаловируса может быть у 70% реципиентов аллогенного костного мозга, если не проводится профилактика цитомегаловирусной инфекции. Вероятность развития цитомегаловирусной инфекции увеличивается с возрастом больных, при развитии болезни "трансплантат против хозяина", при лечении циклоспорином.

В последнее время возрастает частота микобактериальных инфекций. Наряду с *M. tuberculosis* выявляются другие виды микобактерий: *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. avium* и другие, часто их обнаруживают в ассоциации с иными микроорганизмами. Среди *M. tuberculosis* отмечается рост резистентности к рифампицину, изониазиду, стрептомицину, в связи с чем все чаще возникает необходимость присоединения к лечению препаратов из группы фторхинолонов.

Патогенез

Снижение числа нейтрофилов у больных после химиотерапии приводит к беспрепятственному размножению микроорганизмов, тяжелому течению инфекционного процесса и его быстрому прогрессированию в отсутствие эффективного лечения. Подобное развитие инфекции происходит на фоне сниженного гуморального (опосредованного В-лимфоцитами) или клеточного (опосредованного Т-лимфоцитами) иммунного ответа.

Клинические признаки и симптомы

Низкий уровень нейтрофилов значительно ослабляет иммунный ответ макроорганиз-

ма на инфекцию, в связи с чем клинические проявления инфекционных осложнений бывают крайне скудными. Озноб, боль, гиперемия, отек при воспалительном процессе могут отсутствовать совсем или их проявления бывают минимальными. При пневмонии в период нейтропении кашель возникает не более чем у 60% больных, продукция воспалительной (гнойной) мокроты выявляется лишь у 8% больных с критической нейтропенией (число нейтрофилов менее 100 в 1 мкл). Аускультативная симптоматика при этом бывает скудной, а проявления на рентгенограмме могут вообще отсутствовать.

Зачастую (примерно у 50% больных) единственным признаком инфекции при нейтропении может быть повышение температуры.

Лихорадка при нейтропении расценивается как инфекционная при подъеме температуры тела выше 38°С, которая сохраняется в течение 2 ч и не связана с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.).

Наличие лихорадки и/или очага инфекции в период нейтропении служит основанием для назначения антимикробных ЛС.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микробиологическое подтверждение инфекции удается получить не более чем в 20% случаев. У 20—30% больных диагноз ставится на основании выявления очага инфекции, микробиологической верификации при этом достигнуть не удается.

При лихорадке в период нейтропении до назначения антибиотиков следует провести **микробиологическое исследование крови**. Кровь в объеме не менее 10 мл берут дважды с интервалом в 1 ч из периферической вены (исследование на аэробы, анаэробы); при подозрении на инфицирование центрального венозного катетера одновременно берется кровь и из катетера. У больных с диссеминированным кандидозом в анамнезе проводится первичный дополнительный посев крови и на селективную среду для грибов (среду Сабуро). В остальных случаях культуральное исследование крови на среду Сабуро проводится на 3—5 дни лихорадки, сохраняющейся на фоне антимикробной терапии, или в случаях ее возврата (вторая "волна" лихорадки).

Бактериологическое исследование мочи проводится у больных с симптомами инфекции мочевыводящих путей, при длительной лихорадке, при наличии мочевого катетера.

Посевы со слизистой рта, прямой кишки относятся к исследованиям, которые начинают проводить в отсутствие лихорадки при высокодозной химиотерапии, в динамике, в качестве контроля над проводимой профилактикой инфекционных осложнений. Подобный микробиологический мониторинг со слизистых следует осуществлять, прежде всего, у пациентов гемобластозами в возрасте старше 60 лет; у больных, перенесших предшествующий курс химиотерапии с тяжелыми инфекционными осложнениями. В остальных случаях посевы со слизистой рта проводят при наличии признаков стоматита (налет, язвы на слизистой рта), прямой кишки — при симптомах воспаления или повреждения слизистой (трещина, парапроктит и пр.).

Клиницисты должны обращать внимание:

- при выявлении бактерий в посевах со слизистых оболочек — на колонизацию полости носа оксациллинорезистентными штаммами S. aureus, пенициллинорезистентными штаммами S. pneumoniae или аспергиллами;
- при выявлении бактерий в посевах кала — P.aeruginosa, полирезистентных грамотрицательных бактерий, грибов, особенно Candida krusei, Candida glabrata, ванкомицинорезистентных энтерококков;
- при выявлении бактерий в посевах со слизистой полости рта — P.aeruginosa, устойчивых грамотрицательных бактерий, дрожжевых грибов, S. viridans (в случае мукозита).

Выявление данных микроорганизмов имеет значение, прежде всего, в период нейтропении и в случаях сохраняющейся лихорадки.

При диарее в период нейтропении проводят исследование, прежде всего, на на-

личие токсина *C. difficile*; если результат этого теста окажется отрицательным, проводят полное исследование, в том числе на *Salmonella spp., Shigella spp., Campilobacter spp., Aeromonas spp., Listeria spp., Yersinia spp.*, криптоспоридии (микроскопия), вирусы (ротавирусы и цитомегаловирус).

При наличии отсевов на коже (инфильтраты в толще кожи — дермы — любых размеров, возникшие при лихорадке) проводят **биопсию** одного из образований (обязательно с захватом дермы) для гистологического и микробиологического исследований на наличие бактерий, грибов. Возможно поражение кожи микобактериями. Кроме культурального исследования, проводится микроскопия всех образцов (окраска по Граму, Цилю—Нильсену, калькофлуором белым).

Во всех случаях лихорадки обязательным исследованием является **рентгенография грудной клетки**. Если очаг инфекции не выявлен, то исследование повторяют через 5 дней при сохраняющейся температуре тела 38°С и выше или при рецидиве лихорадки.

Если и при повторном рентгенологическом исследовании очаг инфекции не определяется, то проводят компьютерную томографию грудной клетки. При обнаружении изменений в легких на компьютерных томограммах, особенно в случаях диффузного поражения или наличия множественных очагов, показано проведение фибробронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа (при этом в анализе крови **число тромбоцитов должно быть не менее 50000 в 1 мкл**).

Бронхоальвеолярный лаваж обязательно исследуют на наличие опухолевых клеток (цитология мазков), бактерий, включая микобактерии и легионеллы, грибов (кандиды, криптококки, плесневые), Pneumocystis carinii, цитомегаловируса.

Проведение фибробронхоскопии показано в случаях сохранения (температура тела 38°С и выше) или увеличения размеров очага инфильтрации в легких после 5—7 дней лечения.

При сохраняющейся лихорадке неоднократно (2—3 р/нед) исследуют кровь на антиген грибов аспергилл — галактоманнан, кандид — маннан. Специфичность теста на галактоманнан составляет 91—98%, чувствительность — 50—55%. При повторных исследованиях чувствительность теста достигает 90%.

При положительном тесте на галактоманнан проводят компьютерную томографию легких.

Ультразвуковое исследование или **компьютерную томографию органов брюшной полости** необходимо проводить после абдоминальных вмешательств, а также при упорной лихорадке без нейтропении для исключения (или подтверждения) гепатолиенального кандидоза.

В случаях внезапно развившейся нейтропении или тромбоцитопении, или длительно существующей, **необъяснимой нейтропении или тромбоцитопении** необходимо проводить исследования на цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барра, особенно у больных лимфосаркомой, лимфогранулематозом, длительно принимавших глюкокортикоиды, при трансплантации костного мозга (аллогенной), трансплантации органов.

Эмпирическая антимикробная терапия инфекционных осложнений при нейтропении

Основные принципы

Назначение антибиотиков при лихорадке или в случае наличия очага инфекции. Сама по себе нейтропения без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению антибиотиков; системные антимикробные ЛС не назначаются в период нейтропении, если при отсутствии очага инфекции температура тела составляет менее 38°С.

Начальное эмпирическое назначение антимикробных ЛС до получения результатов бактериологического исследования.

Использование на первом этапе эмпирической антимикробной терапии бактерицидных антибиотиков, обладающих широ-

ким спектром антимикробного действия, обязательно включающим грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку.

Антимикробные ЛС назначаются в максимальных или субмаксимальных терапевтических дозах. В период нейтропении, как и при выраженной тромбоцитопении, подкожные и внутримышечные инъекции отменяют, все ЛС вводят внутривенно или внутрь.

Критерии отмены антимикробных ЛС

Критерии отмены антимикробных ЛС следующие (необходимо выполнение всех пунктов):

- нормальная температура тела в течение 5 дней (максимально допустимая вечерняя температура не выше 37,3°С);
- число лейкоцитов ≥ 0,7— $0,8 \times 10^9$/л (подтвержденное двумя анализами крови), свидетельствующее о явной тенденции к "выходу" из агранулоцитоза; появление гранулоцитов в анализе крови;
- отсутствие очага инфекции;
- отрицательные посевы крови, мочи в случае микробиологически доказанной инфекции.

Если нормализация температуры тела отмечена после назначения противогрибкового ЛС (флуконазола или амфотерицина В), и нет локальных очагов инфекции, то при уровне лейкоцитов $0,8 \times 10^9$ в 1 мкл и более ("выход" из агранулоцитоза) антибиотики отменяются, а лечение амфотерицином В продолжается до 2 недель.

Комбинации аминогликозидов с бета-лактамами

Сочетание аминогликозидов с бета-лактамными антибиотиками (уреидо- и карбоксипенициллинами или цефалоспоринами III—IV поколений)

Амикацин по 7,5 мг/кг 2 р/сут, в/в (или нетилмицин 2—5 мг/кг/сут в 1—2 введения в/в или тобрамицин 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения в/в или гентамицин 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения в/в) +
Цефоперазон по 2 г 3 р/сут, в/в (или цефоперазон/сульбактам по 4г 2 р/сут в/в или цефтазидим по 2г 3 р/сут в/в или цефтриаксон 2г 1 р/сут в/в или цефепим по 2 г 2 р/сут в/в) 7—20 дней (см. Критерии отмены антимикробных).
Амикацин по 7,5 мг 2 р/сут в/в (или нетилмицин 2—5 мг/кг/сут в 1—2 введения в/в или тобрамицин 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения в/в или гентамицин 3—5 мг/кг/сут в 1—2 введения в/в) +
Мезлоциллин по 4—6 г 4 р/сут в/в (или пиперациллин по 4—6 г 4 р/сут в/в или азлоциллин по 4—6 г 4 р/сут, в/в или пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут в/в или тикарциллин/клавуланат по 3,2 г 4—6 р/сут в/в) 7—20 дней.

Эффективность указанных комбинаций антибиотиков сопоставима. При использовании такого сочетания антибиотиков отмечается более широкий спектр антимикробной активности, синергидное действие в отношении грамотрицательных бактерий, меньшая вероятность селекции резистентности. **При инфекционных осложнениях** после курсов высокими дозами цитарабина, цитарабина с этопозидом, метотрексатом наиболее эффективна следующая комбинация:

Пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут в/в +
Амикацин по 7,5 мг/кг 2 р/сут в/в 7—20 дней.

Назначать изолированно только аминогликозид или карбокси/уреидопенициллин (например, пиперациллин) не рекомендуется даже в тех случаях, когда выделенный микроорганизм чувствителен к этим антибиотикам, поскольку антимикробная активность одного аминогликозида недостаточна при нейтропении, а к карбокси/уреидопенициллинам быстро развивается резистентность. Исключением из группы антипсевдомонадных пенициллинов является пиперациллин/тазобактам, который может назначаться в режиме монотерапии.

Из аминогликозидов наиболее часто назначают амикацин. Применение гентамицина и тобрамицина в последнее время ограничено вследствие увеличения числа резистентных штаммов бактерий. Нетил-

мицин обладает меньшей токсичностью, и его назначение показано в случаях предполагаемого длительного применения аминогликозидов (при курсах химиотерапии с длительной нейтропенией и больным, у которых на фоне предшествующих курсов лечения аминогликозидами отмечались токсические эффекты (ото-, нефротоксичность).

Сочетанное длительное применение комбинации аминогликозида и бета-лактамного антибиотика необходимо больным с грамотрицательной бактериемией, особенно в случаях длительной нейтропении. У остальных больных аминогликозиды могут отменяться раньше бета-лактама. Отрицательной стороной применения комбинации аминогликозидов с бета-лактамным антибиотиком является большая частота развития токсических эффектов (гипокалиемия, поражение почек, печени); высокий риск возникновения сочетанной токсичности, особенно при использовании средств с аналогичным побочным действием (например, амфотерицин В, ацикловир, цисплатин, ванкомицин), возможность неадекватного взаимодействия между препаратами, необходимость проведения мониторинга концентрации аминогликозидов в крови.

Комбинация из двух бета-лактамов с цефалоспоринами III—IV поколений

Лечение двумя бета-лактамными антибиотиками (цефалоспорин III поколения + антипсевдомонадный пенициллин) проводится, прежде всего, больным, у которых отмечается повышение уровня креатинина в крови, а также в случаях, когда необходимо исключить аминогликозиды из схем лечения из-за их возможной токсичности (например, у больных с миеломной болезнью).

Цефоперазон по 2 г 3 р/сут, в/в +
Пиперациллин по 4—6 г 4 р/сут в/в
или
Цефоперазон/сульбактам по 4г 2 р/сут в/в +
Пиперациллин по 4—6 г 4 р/сут в/в
или
Цефтазидим по 2 г 3 р/сут в/в +
Пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут в/в.

Длительность антимикробной терапии составляет 10—20 дней.

Токсичность комбинации цефалоспорина III поколения с антипсевдомонадным пенициллином минимальна, но чаще развивается резистентность бактерий, а также может удлиняться период нейтропении. Необходимо учитывать и более высокую стоимость такого лечения.

В стационарах с низкой частотой выявления оксациллинорезистентных штаммов стафилококка назначают комбинации, включающие оксациллин:

Цефтазидим по 2 г 3 р/сут в/в +
Оксациллин по 2 г 6 р/сут в/в (или
Азтреонам по 2 г 3 р/сут в/в+
Оксациллин по 2 г 6 р/сут в/в 7—20 дней.

В целом результаты терапии двумя бета-лактамными препаратами сопоставимы с таковыми по схемам, включающим аминогликозид.

Монотерапия бета-лактамами

Для монотерапии применяют антибиотики, активные в отношении грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Преимущества данной терапии заключаются в снижении токсичности, удобстве применения, а также уменьшении риска развития неадекватного взаимодействия между препаратами. К недостаткам относится вероятность появления или наличия бактерий, резистентных к назначенному препарату.

Монотерапия у больных с агранулоцитозом проводится следующими цефалоспоринами III—IV поколения или карбапенемами:

Цефтазидим по 2 г 3 р/сут в/в или
Цефепим по 2г 2—3 р/сут в/в или
Имипинем/циластатин по 0,5—1 г 3 р/сут в/в или
Меропенем по 0,5—1 г 3 р/сут в/в 7—20 дней.

Эффективность этих антибиотиков сопоставима. Карбапенемы обладают наиболее широким спектром антимикробной активности и применяются чаще всего в виде

монотерапии. Присоединение к ним других антибиотиков оправдано лишь в немногих случаях.

При подозрении на оксациллинорезистентные стафилококки возможно добавление к карбапенемам ванкомицина:

Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут или по 0,5 г 4 р/сут.

При подозрении на инфекцию, вызванную синегнойной палочкой, целесообразно присоединение амикацина:

Амикацин в/в 15 мг/кг/сут в 2 введения.

Пациентам с непродолжительной нейтропенией (менее 10 дней) в клиниках с низкой частотой псевдомонадных инфекций и высокой чувствительностью грамотрицательных бактерий к ниже указанным антибиотикам возможно проведение монотерапии следующими ЛС:

Пиперациллин /тазобактам в/в по 4,5 г 3 р/сут;

Цефоперазон в/в по 2 г 3 р/сут;

Цефоперазон/сульбактам в/в по 4г 2 р/сут 7—20 дней.

Применение ванкомицина

Назначение ванкомицина на первом этапе эмпирической терапии приводит к увеличению частоты микотических инфекций, возрастанию токсичности. В последнее время за рубежом применение ванкомицина также ограничено из-за увеличения распространенности ванкомицинрезистентных штаммов энтерококка.

Показания к назначению ванкомицина — только случаи микробиологически подтвержденной инфекции, обусловленной грамположительными бактериями, резистентными к оксациллину.

Исключение составляют клиники с высокой частотой регистрации инфекций, вызванных зеленящим стрептококком, где ванкомицин назначается эмпирически одновременно с антибиотиком, применение которого допускается в виде монотерапии (цефтазидим в/в по 2 г 3 р/сут или цефепим в/в по 2 г 2—3 р/сут) или в сочетании с другими антимикробными ЛС. Кроме того, ванкомицин назначают при подозрении на грамположительную инфекцию, ассоциированную, прежде всего, с венозным катетером, в клиниках с высокой частотой выделения оксациллинорезистентных штаммов стафилококка. В этих случаях предпочтение отдают следующим комбинациям:

Цефтазидим в/в по 2 г 3 р/сут +
Ванкомицин в/в по 1 г 2 р/сут (или по 0,5 г 4 р/сут);

Цефепим в/в по 2 г 2—3 р/сут +
Ванкомицин в/в по 1 г х 2 р/сут (или по 0,5 г 4 р/сут) 7—20 дней.

Если частота выделения оксациллинорезистентных штаммов стафилококка невелика, то положительный результат достигается при назначении других препаратов, активных в отношении грамположительных бактерий:

Оксациллин в/в по 2 г 6 р/сут;

Цефазолин в/в по 2 г 2—3 р/сут;

Ампициллин/сульбактам в/в по 1,5—3 г 4 р/сут 7—20 дней.

Применение антимикотиков

Необходимость изменения первоначальной схемы лечения определяется, прежде всего, длительностью нейтропении. При длительности нейтропении более 14 дней первоначальная схема лечения может быть эффективна лишь у 32% больных, а необходимость присоединения противогрибковых препаратов возникает более чем у 40%.

До недавнего времени в случае сохранения лихорадки после 72—96 ч антимикробной терапии эмпирическое присоединение противогрибковых препаратов являлось стандартным подходом. В настоящее время противогрибковые ЛС рекомендуют назначать при доказанной грибковой инвазии. Это стало возможным благодаря появлению более совершенных тестов для диагностики инвазивных микозов, в частности, выявлению антигена кандид (маннан) или аспергилл (галактоманнан).

В настоящее время применяют следующую тактику ведения больных с предполагаемой микотической инфекцией:

- два раза в неделю при лихорадке, а в период миелотоксического агранулоци-

тоза — через день берется кровь на предмет обнаружения антигенов грибов (обязательно на галактоманнан);
- если тест положительный — проводится компьютерная томография легких;
- при наличии в легких очага, характерного для инвазивного аспергиллеза, и обнаружении галактоманнана в крови назначается:

В/в:

Амфотерицин В не менее 1—1,5 мг/кг/сут или липосомальный амфотерицин В 3—5 мг/кг/сут;

Амфотерицин В вводится в 400 мл 5% раствора глюкозы внутривенно в течение 4 часов.

Липосомальный амфотерицин В вводится в 5% растворе глюкозы (концентрация раствора для инфузии составляет от 2 до 0,2 мг/мл препарата) внутривенно в течение 30—60 мин.

Если невозможно исследовать галактоманнан в динамике, то исследование на антиген аспергилл следует проводить при пневмонии, особенно в случаях появления нового очага в легких на фоне лечения антибиотиками или увеличения в размерах уже имеющегося очага. В случае положительного результата назначаются вышеуказанные ЛС.

Назначение противогрибковых ЛС в терапевтических дозах проводится в тех случаях, когда при стойкой лихорадке выявляются кандиды в посевах, взятых из областей (локусов), не граничащих между собой (например, рост кандид одновременно в посевах из зева и влагалища или зева и мочи). В этих случаях в соответствии с результатами теста на чувствительность назначается антимикотик:

Флуконазол перорально или в/в не менее 400 мг/сут ежедневно 14—18 дней;

Амфотерицин В в/в 0,7—0,8 мг/кг/сут, длительность инфузии не менее 4 ч 4—18 дней.

Если в клинике невозможно провести адекватный комплекс микологических исследований, то при стойкой лихорадке в период нейтропении, сохраняющейся в течение 5 дней и более на фоне терапии антибиотиками, применяется эмпирический подход в назначении противогрибковых ЛС:

Амфотерицин В в/в капельно 0,7—0,8 мг/кг/сут 4 ч 2—3 нед;

Липосомальный амфотерицин В в/в капельно 1—3 мг/кг 30—60 мин 1 р/сут;

Флуконазол перорально или в/в 400 мг 1 р/сут 2—3 нед.

Флуконазол не следует назначать эмпирически пациентам с клиническими симптомами синусита, пневмонии, а также больным, получавшим флуконазол с профилактической целью. Если при эмпирическом назначении флуконазола в течение 2—3 дней сохраняется лихорадка, то следует провести замену флуконазола на амфотерицин В, который обладает большим спектром антимикотической активности.

В режиме эмпирической терапии у больных с пневмонией, которая сохраняется или возникает на фоне лечения антибиотиками, необходимо присоединять исключительно амфотерицин В или его липосомальный аналог.

Амбулаторное лечение инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией

При недлительной нейтропении (менее 5 дней) лечение инфекционных осложнений может быть проведено амбулаторно, если у пациентов не определяется опухолевой прогрессии и сопутствующей патологии. Лечение на дому возможно у больных с нормальным артериальным давлением на фоне возникшей инфекции, при отсутствии дыхательной недостаточности и нормальных биохимических показателях крови. Более того, необходимо наличие телефонной связи для возможности контакта с пациентом в любое время, а территориальная отдаленность пациента от наблюдающей его клиники не должна превышать 1—2 ч пути на автомобиле, что гарантирует госпитализацию в любое время суток в случае подъема температуры тела; больной должен быть осведомлен об этом и может быть доставлен в стационар без предварительного осмотра врача.

При амбулаторном лечении назначают:
Внутрь 7—14 дней:
Амоксициллин/клавуланат по 0,625 г 3 р/сут +
Моксифлоксацин по 0,5 г 2 р/сут.

Среди парентеральных антибиотиков ЛС выбора является:
Цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут 7—14 дней.

Используется и другой вариант терапии, когда лечение начинают в стационаре, а при достижении положительного эффекта (нормализация температуры тела и повышение уровня лейкоцитов) пациента выписывают и продолжают терапию амбулаторно. При амбулаторном лечении летальность от инфекций должна быть сведена к нулю.

Терапия локальных инфекций

Стоматиты

Частота стоматитов при стандартных курсах химиотерапии составляет около 40%, а при высокодозной химиотерапии достигает 90%. Тяжелые стоматиты не являются редкостью во время лучевой терапии на область головы и шеи. К основным факторам риска в развитии стоматита относят снижение иммуноглобулина А в слюне и повреждение слизистой цитостатическими препаратами. Выраженным повреждающим действием на слизистые обладают такие цитостатические ЛС, как метотрексат, 5-фторурацил, винбластин, даунорубицин, адриамицин, этопозид.

Клинические проявления стоматита разнообразны — от отека, гиперемии, единичных язв на слизистой до некроза. Во всех случаях необходимо микробиологическое исследование.

Лечение стоматитов, как и их профилактика, включает, прежде всего, ежедневные, многократные (каждые 20—30 мин) полоскания полости рта различными дезинфицирующими растворами (раствором хлоргексидина, фурацилина, перманганата калия, перекиси водорода, диоксидина, ромашки, шалфея); при болях — орошение лидокаином. При обнаружении в период нейтропении в микробиологических исследованиях со слизистой оболочки полости рта грамотрицательных бактерий назначаются антимикробные ЛС в соответствии с чувствительностью выявленной микрофлоры: при нормальной температуре — пероральные ЛС (желательно невсасывающиеся антибиотики), при некупируемой лихорадке — системные антибиотики. При кандидозном стоматите назначают противогрибковые ЛС. При налетах, изъязвлениях слизистой, расположенных вдоль альвеол зубов, используют:
Метронидазол в/в по 500 мг 3 р/сут 7—14 дней.

Нома

При обнаружении в период миелотоксического агранулоцитоза синегнойной палочки в культуральном исследовании с обширных язв или некроза слизистой полости рта необходимо усилить (добавить аминогликозид) или изменить антимикробную терапию, особенно больным с "неконтролируемой" лихорадкой. В этих случаях назначается препарат, обладающий антипсевдомонадной активностью (выбор препарата определяется чувствительностью микрофлоры в клинике) обязательно в сочетании с аминогликозидом, поскольку высока опасность развития номы.
В/в:
Цефепим по 2 г 3 р/сут (или цефтазидим по 2 г 3 р/сут или меропенем по 1 г 3 р/сут или имипинем/циластатин по 1 г 3—4 р/сут или пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 р/сут) +
Амикацин по 0,5 г 3 р/сут 18—30 дней.

Полоскания полости рта учащаются, проводятся каждые 10 мин раствором хлоргексидина, делаются аппликации раствора на язвы. При отеке на стороне поражения накладываются примочки хлоргексидина с 3—4% раствором димексида.

Эзофагиты

Эзофагиты чаще всего обусловлены грибами. Во всех случаях следует проводить эзофагоскопию с исследованиями (микроскопия, культуральное исследование) на

грибы, герпесвирусы. Назначение осуществляют в соответствии с результатами исследования, в противном случае применяется эмпирический подход:

10—14 дней:

Амфотерицин В 0,5 мг/кг однократно в/в капельно не менее 4 ч;

Итраконазол в суспензии по 200 мг 2—3 р/сут;

Флуконазол в/в 400 мг 1 р/сут.

Если идентификации дрожжевых грибов не проведено, то при отсутствии положительной динамики применения флуконазола в течение 3 суток следует заменить его на амфотерицин В.

Если признаки эзофагита сохраняются после 48 ч лечения амфотерицином В, можно заподозрить вирусную инфекцию (является второй по частоте при эзофагитах). В этом случае применяют:

Ацикловир в/в по 250 мг 3 р/сут 14—18 дней.

Периодонтиты, инфильтраты, синуситы

При периодонтитах, инфильтратах (флегмона, абсцесс), синуситах бактериальной этиологии применяют линкозамиды:

10—14 дней:

Клиндамицин в/в по 0,6 г 4 р/сут;

Линкомицин в/в по 0,9 г 3 р/сут.

Данные ЛС наиболее часто приводят к развитию псевдомембранозного колита. При появлении болей в животе или диареи эти антибиотики следует отменить.

Псевдомембранозный колит

Под маской некротической энтеропатии может протекать псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile.* Частота его у больных гемобластозами достигает 20%. Псевдомембранозный колит возникает на фоне или после применения цитостатических или антимикробных ЛС, чаще всего при лечении цефалоспоринами III поколения, линкозамидами. Клинические проявления — частый жидкий стул (может быть с кровью) или запоры, боль в животе. Диагноз псевдомембранозного колита ставится на основании обнаружения токсина *C. difficile* в кале. Лечение проводят следующими ЛС:

Внутрь 10—14 дней:

Ванкомицин по 125 мг 4 р/сут;

Метронидазол по 500 мг 3 р/сут.

Пневмонии

Диффузный или интерстициальный характер поражения легочной ткани наиболее характерен для вирусной, легионеллезной или пневмоцистной пневмонии. Необходимо провести комплексное исследование бронхоальвеолярного лаважа, а затем целенаправленное лечение. В этих случаях эффективны:

Противовирусные ЛС (ацикловир, ганцикловир) — при герпесвирусных инфекциях:

В/в:

Ацикловир по 5 мг/кг 3 р/сут 18—20 дней;

Ганцикловир по 5 мг/кг 2 р/сут 14 дней.

Макролиды, фторхинолоны — при легионеллезе:

В/в:

Азитромицин 500 мг 1 р/сут (или кларитромицин по 500 мг 2 р/сут) + Левофлоксацин 500 мг 1 р/сут (или моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут или гатифлоксацин 400 мг 1 р/сут) 18—21 день.

Триметроприм/сульфаметоксазол — при пневмоцистной пневмонии (расчет дозы проводится по триметоприму):

Триметоприм/сульфаметоксазол в/в 20 мг/кг/сут в 3 введения 21 день.

Парапроктит

Одной из очень частых локализаций инфекции бывает **промежность**, прежде всего, область заднего прохода (трещины, воспаление геморроидальных узлов, парапроктит). Для профилактики инфекций в этой области необходимо ежедневное подмывание больного с мылом, с дезинфицирующими растворами (раствор перманганата калия), на ночь — свечи с антибиотиками (при наличии геморроидальных узлов, трещин, парапроктита в анамнезе).

Наиболее частые патогены при инфекционном процессе промежности — грамотрицательные бактерии (*P. aerugi-*

nosa, K. pneumoniae, E. coli), стрептококки группы D, анаэробы. В случае развития инфекции (появлении болей вначале при дефекации, затем — в покое, гиперемии, отека) обязательно проводится микробиологическое исследование (мазки тупфером) со слизистой прямой кишки. Назначают:

Карбапенемы в сочетании с амикацином:
В/в:

Меропенем по 0,5—1г 3 р/сут;
Имипинем/циластатин по 0,5—1г 3—4 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг/сут 18— 25 дней.

Антипсевдомонадные цефалоспорины в сочетании с амикацином и ЛС, обладающими антианаэробной активностью:
В/в:

Цефепим по 2г 3 р/сут;
Цефтазидим по 2г 3 р/сут +
Амикацин 15 мг/кг/сут +
Метронидазол по 500 мг 3 р/сут (или клиндамицин по 0,6 г 4 р/сут или линкомицин по 0,9 г 3 р/сут) 18—25 дней.

Сепсис. Септицемия

При инфекциях кровотока назначают антибиотики в соответствии с чувствительностью выделенной микрофлоры или (в случае положительного эффекта) продолжают терапию препаратами, назначенными ранее эмпирически.

Профилактика инфекционных осложнений в период нейтропении

В большинстве случаев источником инфекции, прежде всего, бактериальной и грибковой (кандидозной) этиологии является ЖКТ. В этой связи в период нейтропении проводятся селективная деконтаминация кишечника, направленная на подавление грамотрицательных бактерий в кишечнике, и профилактика кандидозной инфекции.

ЛС, используемые для проведения селективной деконтаминации кишечника:
Внутрь:

Канамицин 1,5 г/сут в виде раствора, доза разделяется на 4 приема;
Неомицин по 0,5 г 4 р/сут;
Офлоксацин по 0,25 г 2 р/сут;
Полимиксин В по 0,5 г 4 р/сут;
Триметоприм/сульфаметоксазол по 960 мг 2 р/сут или
Моксифлоксацин по 0,25—0,5 г 2 р/сут.

ЛС, используемые для селективной деконтаминации кишечника, назначаются с 1-го дня курса химиотерапии.

Критерии прекращения деконтаминации:

- повышение уровня лейкоцитов до 1000 в 1 мкл;
- отмена антимикробных ЛС;
- отсутствие колонизации слизистых (зев) грамотрицательными бактериями.

Применение фторхинолонов в качестве профилактики следует ограничить. Фторхинолоны (офлоксацин, ципрорфлоксацин) назначаются реципиентам костного мозга, при проведении высокодозной химиотерапии (ожидаемый период нейтропении более 20 дней).

ЛС, используемые для профилактики поверхностного и системного кандидоза:
Внутрь:

Итраконазол по 100—200 мг 2 р/сут в виде суспензии;
Флуконазол 200—400 мг 1 р/сут.

Показания к назначению флуконазола или итраконазола — трансплантация костного мозга, курсы индукции острых миелоидных лейкозов. Антимикотики назначаются с первого дня курса химиотерапии.

Критерии прекращения противогрибковой профилактики:

- отмена всех антибиотиков;
- отсутствие клинических признаков стоматита (допускается колонизация кандидами слизистых);
- повышение уровня лейкоцитов до 1000 в 1 мкл.

Литература

1. *Воробьев А.И. Профилактика и лечение инфекционных осложнений. В кн.: Руководство по гематологии, 1985; с.396—398.*
2. *Клясова Г.А., Савченко В.Г. Микотические инфекции у больных гемобластозами. Проблемы гематологии и переливания крови 1997; №1: с.17—26.*

3. *Клясова Г.А., Савченко В.Г. Тактика антибиотической терапии инфекционных осложнений у больных с критической нейтропенией. Проблемы гематологии 1998; № 4: с.54—60.*
4. *Bodey G. P. Fungal infection in neutropenic patients: past achievements and future problems. In: Febrile neutropenia Ed: Klastersky J. 1997; p.63—74.*
5. *Buchheidt D., Skladny H., Baust C., Hehlmann R. Current serological and molecular methods in the diagnosis of systemic infections with Candida spp. and Aspergillus spp. in immunocompromised patients with hematological malignancies. In: Supportive Care in Cancer Patients/ Ed. M.Karthaus, A.Ganser Karger, 2000, pp.59—69.*
6. *Carratala J., Gudiol F. Changing epidemiology of bacterial infection in neutropenic patients with cancer. In book Supportive Care in Cancer Patients Ed. M.Karthaus, A.Ganser Karger, 2000, pp.1—10.*
7. *EORTC and National Cancer Institute of Canada. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infec Diseas 1991; 163: 951—958.*
8. *EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med 1987; 317: 1692—1698.*
9. *Karthaus M., Egerer G., Jurgens H. Outpatients treatment of cancer patients with fever and neutropenia. In: Supportive Care in Cancer Patients. Ed. M.Karthaus, A.Ganser Karger, 2000, pp.47—59.*
10. *Klastersky J. Treatment of neutropenic infection: trends towards monotherapy? Supportive Care in Cancer 1997; 5: 365—370.*
11. *Ramphal R., Gucalp R., Rotstein C. et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. Am J Med 1996; 100(Suppl. 6a): 83S—89S.*
12. *Zinner S.H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29: 495—502.*

Глава 21. Туберкулез

Туберкулез легких 496

Внелегочный туберкулез 499

Основными принципами лечения туберкулеза являются комплексность, непрерывность, адекватная длительность и контролируемость. Задачи химиотерапии туберкулеза состоят в:

- подавлении размножения микобактерий туберкулеза (МБТ) и предупреждении развития заболевания;
- абациллировании больного и предупреждении распространения инфекции;
- достижении полного выздоровления и предупреждение рецидива заболевания.

Существуют **два подхода к лечению** туберкулеза:

- **DOTS–метод**, внедряемый ВОЗ и предусматривающий использование стандартных режимов химиотерапии, включающих стандартные комбинации противотуберкулезных ЛС (ПТЛС) и стандартные сроки лечения под непосредственным контролем приема ЛС больными. Главная цель — **ликвидация бактериовыделения** (негативация мокроты). Показатели неблагоприятного исхода — возобновление бактериовыделения и приобретенная лекарственная резистентность МБТ.
- **Индивидуализированная химиотерапия** с учетом распространенности процесса, массивности бактериовыделения, лекарственной устойчивости МБТ, особенностей фармакокинетики ПТЛС и их взаимодействия на микробиологическом и фармакологическом уровнях.

Помимо бактериологических критериев (стойкая негативация мокроты) важны динамика исчезновения клинических симптомов, характер остаточных изменений в легочной ткани при рентгенологическом исследовании, восстановление функционального состояния организма и возможности социальной реабилитации пациента.

В России традиционно более широко применяется второй подход.

ВОЗ рекомендует деление пациентов с туберкулезом на четыре категории.

Категория 1. Впервые выявленные пациенты.

Категория 2. Пациенты:

— с рецидивом туберкулеза легких с бактериовыделением;

— с неудачным исходом лечения;

— продолжающие лечение после перерыва.

Категория 3. Пациенты с впервые выявленными:

— туберкулезом легких без бактериовыделения (не входящие в категорию 1);

— менее тяжелыми формами ВЛТ.

Категория 4. Пациенты с хроническими формами туберкулеза (бактериовыделение сохраняется после контролируемого курса лечения).

Туберкулез легких

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Амикацин 708
Канамицин 775
Стрептомицин 883

Комбинированные противотуберкулезные ЛС
Изониазид/рифампицин/пиразинамид
Римкур *862*
Изониазид/рифампицин/пиразинамид/этамбутол
Римстар *863*

Производные ГИНК
Изониазид 767
Протионамид 858

Противотуберкулезные ЛС разных групп
Пиразинамид 855
Циклосерин 949
Этамбутол

Рифамицины
Рифабутин
Рифампицин 865

Хинолоны и фторхинолоны
Ломефлоксацин 807

Применение однокомпонентных лекарственных средств

Для лечения **впервые выявленных пациентов** с лекарственно-чувствительным туберкулезом легких используют пять основных ПТЛС: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и стрептомицин.

Лечение туберкулеза подразделяется на две фазы:

- интенсивная терапия;
- продолжение лечения.

Химиотерапию назначают с учетом клинической формы и распространенности туберкулеза, лекарственной резистентности возбудителя, наличия сопутствующих заболеваний (хронические неспецифические заболевания органов дыхания, сахарный диабет, заболевания ЖКТ, печени, почек, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем).

При подборе ПТЛС для каждого пациента учитывают:

- фенотип ацетилирования и скорость экскреции изониазида (определяют суточную дозу и кратность приема), а также влияние этих факторов на фармакокинетику других ПТЛС;
- особенности взаимодействия ЛС на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях;
- возможности использования новых ЛС, активных в отношении лекарственно-устойчивых МБТ.

От фенотипа ацетилирования изониазида зависят:

Вариации фармакокинетики рифампицина (различия скорости экскреции). Наблюдаются следующие концентрации рифампицина у пациентов с ацетилированием изониазида:

- медленным — высокая и стабильная;
- быстрым — более низкая;
- медленным, но с резко ускоренной экскрецией — самая низкая.

Скорость экскреции изониазида и рифампицина при их совместном применении с пиразинамидом:

- значительное замедление экскреции изониазида и рифампицина у "быстрых ацетиляторов" под влиянием пиразинамида;
- отсутствие влияния пиразинамида на фармакокинетику изониазида и рифампицина у "медленных ацетиляторов".

Скорость экскреции этамбутола.

Режим химиотерапии при медленном фенотипе ацетилирования изониазида
Фаза интенсивной терапии (стационар)
1 р/сут:
Изониазид 5 мг/кг внутрь или парентерально в 10 ч утра после еды ежедневно 6 мес;
Пиразинамид 30 мг/кг внутрь в 14 ч после еды через день 6 мес;
Рифампицин 10 мг/кг внутрь в 8^{30} ч утра, натощак, ежедневно 4—6 мес;
Стрептомицин в/м 15 мг/кг в 10—11 ч утра ежедневно 2 мес.
Фаза продолжения лечения (амбулаторно, санаторий, дневной стационар)
Внутрь через день 2—4 мес:
Изониазид 10 мг/кг в 2 приема (в 10 и 18 ч) после еды.
Внутрь 1 р/сут через день 2—4 мес:
Пиразинамид 30 мг/кг в 14 ч после еды или
Этамбутол 30 мг/кг в 17 ч до еды.

Режим химиотерапии при распространенном лекарственно-чувствительном туберкулезе
Фаза интенсивной терапии (стационар)
Парентерально 2 р/сут:
Изониазид 10 или 5 (при медленном типе ацетилирования) мг/кг в 10 и 18^{30} ч ежедневно 4 мес (далее внутрь 2 мес).
Внутрь 1 р/сут 6 мес:
Пиразинамид 25 мг/кг в 10 ч после еды через день;
Рифампицин 10 мг/кг в 8^{30} ч утра натощак ежедневно;
Этамбутол 30 мг/кг в 17 ч до еды через день.
В/м 1 р/сут:
Стрептомицин 15 мг/кг в 10—11 ч утра ежедневно 3 мес.
Фаза продолжения лечения (амбулаторно, санаторий, дневной стационар)
Внутрь 3—4 мес:
Изониазид 15 мг/кг в 2 приема в 10 и 18^{30} ч после еды ежедневно;
Пиразинамид 30 мг/кг 1 р/сут в 10 ч после еды через день;
Этамбутол 30 мг/кг 1 р/сут в 17 ч до еды через день.

Использование индивидуальных режимов химиотерапии характеризуется высокой эффективностью лечения (в %) при лекарственно-чувствительном туберкулезе по параметру абациллирования после шести месяцев лечения:

- при медленном фенотипе ацетилирования изониазида — 99,3;
- при быстром и медленном с ускоренной экскрецией фенотипах ацетилирования изониазида — 97,4.

При использовании стандартного режима того же срока эффективность равна 82,3%.

В России при лечении легочного туберкулеза достаточно часто применяется режим **интермиттирующей терапии**. Основными принципами назначения ПТЛС в интермиттирующем режиме являются:

- лечение нетяжелых лекарственно-чувствительных форм туберкулеза;
- использование ЛС пролонгированного действия (рифабутин, этамбутол в сочетании с изониазидом);
- стационарный и амбулаторный этапы лечения.

Применение комплексных многокомпонентных лекарственных средств

Комплексные многокомпонентные ЛС у **впервые выявленных пациентов** с туберкулезом, выделяющих лекарственно-чувствительные МБТ, применяются как в фазе интенсивной терапии, так и в фазе продолжения лечения.

Применение многокомпонентных ЛС характеризуется высокой эффективностью лечения. Так, эффективность терапии лекарственно-чувствительного туберкулеза по параметру абациллирования после шести месяцев лечения у пациентов, получавших многокомпонентные ЛС, составляет 95,5%.

Режим химиотерапии при распространенном лекарственно-чувствительном туберкулезе легких с использованием многокомпонентных лекарственных средств с фиксированными дозами
Фаза интенсивной терапии (стационар)
Изониазид+рифампицин+пиразинамид +этамбутол 10 мг/кг (дозируется по

рифампицину) внутрь 1 р/сут в 8^{30} ч утра натощак ежедневно 4 мес.

Фаза продолжения лечения (амбулаторно, санаторий, дневной стационар)

Изониазид+рифампицин+пиразинамид 10 мг/кг (дозируется по рифампицину) внутрь 1 р/сут в 8^{30} ч утра натощак ежедневно или через день 2—4 мес.

Лечение лекарственно-резистентного туберкулеза

Лечение **впервые выявленного лекарственно-резистентного туберкулеза** требует назначения ПТЛС еще до микробиологического подтверждения устойчивости МБТ, которое становится известным лечащему врачу примерно через три месяца после поступления пациента. В связи с этим разработаны критерии прогнозирования лекарственной резистентности у впервые выявленных пациентов с туберкулезом.

Прогностические критерии лекарственной резистентности у впервые выявленных пациентов с туберкулезом

Эпидемиологические: пациенты, находившиеся в контакте с больными туберкулезом (64,8% совпадений).

Социальные: пациенты, освободившиеся из мест заключения, без определенного места жительства, с алкогольной и наркотической зависимостью (78,0% совпадений).

Клинико-рентгенологические: пациенты с остро прогрессирующими формами туберкулеза (59,8% совпадений).

Клинические: пациенты с разными формами туберкулеза при отсутствии эффекта после 1 месяца лечения (86,7% совпадений).

Микробиологические: пациенты с массивным бактериовыделением (49,9% совпадений).

Режим химиотерапии впервые выявленных пациентов с остро прогрессирующими формами туберкулеза легких, выделяющих микобактерии туберкулеза, устойчивых к изониазиду, рифампицину, стрептомицину

Фаза интенсивной терапии (стационар)

В/м 1 р/сут:

Канамицин 16 мг/кг в 10 ч ежедневно 3 мес.

Внутрь после еды ежедневно:

Ломефлоксацин 13,5 мг/кг 2 р/сут в 10 и 18^{30} ч 3 мес;

Пиразинамид 25 мг/кг 1 р/сут в 10 ч 6 мес;

Протионамид 12,5 мг/кг 2 (в 10 и 14 ч) или 3 (в 10, 14 и 18^{30} ч) р/сут 6 мес.

Фаза продолжения лечения (амбулаторно, санаторий, дневной стационар)

Внутрь 1 р/сут ежедневно:

Пиразинамид 25 мг/кг в 14 ч после еды 3 мес;

Рифабутин 5 мг/кг в 14 ч после еды 3 мес;

Этамбутол 30 мг/кг в 17 ч до еды 3—4 мес.

Режим химиотерапии туберкулеза при лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу

Фаза интенсивной терапии (стационар)

В/м 1 р/сут:

Канамицин или амикацин 16 мг/кг в 10 ч ежедневно 3—4 мес.

Внутрь после еды ежедневно:

Пиразинамид 25—30 мг/кг 1 р/сут в 10 ч 6 мес;

Протионамид 12,5 мг/кг 2 (в 10 и 14 ч) или 3 (в 10, 14 и 18^{30} ч) р/сут 6 мес;

Рифабутин 5 мг/кг 1 р/сут в 14 ч 3 мес;

Циклосерин 12,5 мг/кг 3 р/сут (в 10, 14 и 18^{30} ч) 3—4 мес.

Фаза продолжения лечения (амбулаторно, санаторий, дневной стационар)

Внутрь после еды ежедневно:

Пиразинамид 25—30 мг/кг 1 р/сут в 10 ч 3 мес;

Протионамид 12,5 мг/кг 2 (в 10 и 14 ч) или 3 (в 10, 14 и 18^{30} ч) р/сут 3 мес;

Рифабутин 5 мг/кг 1 р/сут в 14 ч 6 мес.

При остро прогрессирующих формах туберкулеза и множественной лекарственной устойчивости МБТ абациллирование достигается у:

- 86—88% пациентов, лечившихся по индивидуальным схемам;
- 29,4% пациентов, получавших стандартную терапию.

Внелегочный туберкулез

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Стрептомицин 883

Производные ГИНК
Изониазид 767
Протионамид 858

Рифамицины
Рифабутин
Рифампицин 865

Хинолоны и фторхинолоны
Ломефлоксацин 807
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*
Офлоксацин 846
Заноцин *760*
Офлоксин *848*

Противотуберкулезные ЛС разных групп
Аминосалициловая кислота 712
ПАСК
Капреомицин
Пиразинамид 855
Циклосерин 949
Этамбутол

В соответствии с клиническими рекомендациями лечения выделяют четыре группы пациентов с ВЛТ.

I группа

Пациенты с впервые выявленными тяжелыми формами ВЛТ:

- туберкулезный менингит;
- туберкулез позвоночника осложненный;
- туберкулез мочеполовой системы распространенный, осложненный;
- туберкулез женских половых органов осложненный, распространенный;
- туберкулез абдоминальный осложненный, распространенный;
- туберкулезный перикардит осложненный;
- туберкулез надпочечников с гормональной недостаточностью;
- генерализованный туберкулез (наличие наряду с активным ВЛТ активного легочного туберкулеза);
- полиорганный туберкулез (наличие наряду с активным ВЛТ 1, 2 и более локализаций неактивного туберкулеза легких).

II группа

Пациенты с перерывом лечения более двух месяцев после одного месяца лечения:

- пациенты с рецидивом;
- пациенты с неудачей предыдущего лечения (из групп I, III);
- пациенты после неадекватной терапии более одного месяца (неправильная комбинация ЛС, недостаточные дозы, прием менее 80% запланированных доз).

III группа

Пациенты с впервые выявленными менее тяжелыми формами ВЛТ:

- туберкулез позвоночника неосложненный;
- туберкулез костей и суставов неосложненный;
- туберкулез мочеполовой системы ограниченный, неосложненный;
- туберкулез женских половых органов ограниченный;
- туберкулез периферических лимфатических узлов;
- туберкулез абдоминальный ограниченный, неосложненный;
- туберкулез кожи;
- туберкулез глаз;
- туберкулезный перикардит неосложненный;
- туберкулез надпочечников без явлений гормональной недостаточности.

IV группа

Пациенты с ВЛТ с неудачей контролируемого лечения из группы II;

- пациенты с множественной лекарственной устойчивостью из групп I—III.

Группа I

Фаза интенсивной терапии[1,2]

2 мес:

Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Пиразинамид 25 мг/кг/сут ежедневно или 35 мг/кг 3 р/нед;
Рифампицин 10 мг/кг/сут;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед;
Стрептомицин 15 мг/кг/сут.

Вопрос о переходе на фазу продолжения лечения решается через два месяца от начала терапии на основании данных и результатов:

- микробиологического исследования;
- клинического исследования;
- инструментального исследования;
- лабораторного исследования.

Фаза продолжения лечения

6 мес:

Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Рифампицин 10 мг/кг/сут или
Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Этамбутол[3] *15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.*

Группа II. Подгруппа II А

Фаза интенсивной терапии

2 мес:

Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно
или
10 мг/кг 3 р/нед;
Пиразинамид 25 мг/кг/сут ежедневно или 35 мг/кг 3 р/нед;
Рифампицин 10 мг/кг/сут;
Стрептомицин 15 мг/кг/сут;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.

Продолжение терапии:

1 мес:

Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Пиразинамид 25 мг/кг/сут ежедневно или 35 мг/кг 3 р/нед;
Рифампицин 10 мг/кг/сут;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.

Фаза продолжения лечения

При чувствительности МБТ к ПТЛС — продолжение лечения:

5 мес:

Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Рифампицин 10 мг/кг/сут;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.

При отсутствии негативации мазка/культуры и невозможности исследования лекарственной чувствительности МБТ и/или при отрицательной клинико-рентгенологической динамике процесса пациента направляют в вышестоящее учреждение для исследования лекарственной чувствительности и определения дальнейшей тактики ведения (в ожидании результатов пациента переводят в фазу продолжения лечения).

Подгруппа II Б

Фаза интенсивной терапии

3 мес:

Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Капреомицин 15 мг/кг/сут или
Канамицин[4] *15 мг/кг/сут;*

[1] Назначение стрептомицина вместо этамбутола должно основываться на данных распространенности устойчивости к стрептомицину в данном регионе.

[2] Применение аминогликозидов противопоказано при поражении почек.

[3] При туберкулезном менингите фаза продолжения лечения длится 8—12 мес.

[4] Использование канамицина/амикацина зависит от данных о лекарственной устойчивости в данном регионе или у конкретного пациента.

Пиразинамид 25 мг/кг/сут ежедневно или 35 мг/кг 3 р/нед;
Протионамид 10—20 мг/кг/сут;
Рифампицин 10 мг/кг/сут;
Фторхинолоны[1] (ломефлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин) 7,5—15 мг/кг/сут;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.

Группа III

Фаза интенсивной терапии

2 мес 60 доз:
Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Пиразинамид 25 мг/кг/сут ежедневно или 35 мг/кг 3 р/нед;
Рифампицин 10 мг/кг/сут;
Этамбутол[2] 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.

При положительной динамике переходят на второй этап лечения.

Фаза продолжения лечения

4 мес:
Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Рифампицин 10 мг/кг/сут.
6 мес:
Изониазид 5 мг/кг/сут ежедневно или 10 мг/кг 3 р/нед;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.

Группа IV

Фаза интенсивной терапии

6 мес (начальная фаза):
Канамицин 15 мг/кг/сут или
Амикацин 15 мг/кг/сут;
Пиразинамид 25 мг/кг/сут ежедневно или 35 мг/кг 3 р/нед;
Протионамид 10—20 мг/кг/сут;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.
Дополнительно могут быть назначены:
Капреомицин 15 мг/кг/сут или
Фторхинолоны (ломефлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин) 7,5—15 мг/кг/сут.

При устойчивости к этамбутолу и/или другому ЛС возможна замена на:
Рифабутин 3 мг/кг/сут;
Циклосерин 10—20 мг/кг/сут и/или
Аминосалициловая к-та 200 мг/кг/сут.

При доказанной лекарственной чувствительности МБТ к рифабутину его можно назначать с другими резервными ЛС.

При положительной динамике переходят к фазе продолжения лечения.

Фаза продолжения лечения

Пиразинамид 25 мг/кг/сут ежедневно или 35 мг/кг 3 р/нед;
Протионамид 10—20 мг/кг/сут;
Этамбутол 15 мг/кг/сут ежедневно или 30 мг/кг 3 р/нед.

В случае лекарственной устойчивости к одному или более ЛС данной комбинации происходит замена:
Аминосалициловая к-та 200 мг/кг/сут;
Рифабутин 3 мг/кг/сут;
Циклосерин 10—20 мг/кг/сут.

При лечении **туберкулеза глаз** противопоказано использование этамбутола из-за токсического воздействия препарата на сетчатку и зрительный нерв. В таких клинических случаях местно используют салюзид.

При лечении **туберкулеза мочеполовых органов** у пациентов с сужением мочевых путей противопоказано применение стрептомицина и канамицина.

[1] Сочетанное назначение рифампицина и фторхинолонов может быть неоптимальным.

[2] Применение этамбутола противопоказано при поражении сетчатки и зрительного нерва.

Глава 22. Инфекционные заболевания

Чума	**504**
Туляремия	**507**
Сибирская язва	**509**
Бруцеллез	**512**
Лептоспироз	**514**
Листериоз	**516**
Дифтерия	**518**
Менингококковая инфекция	**520**
Эпидемический паротит (ЭП)	**522**
Энтеровирусная инфекция (ЭВ)	**524**
Вирусные менингоэнцефалиты	**526**

В практике лечения инфекционных заболеваний используется огромное количество этиотропных средств. Это связано с тем, что появляются высокопатогенные штаммы возбудителей, развивающие устойчивость к антимикробным ЛС, а также с изменением резистентности макроорганизма и вторичным иммунодефицитом.

Основные положения лечения пациентов с инфекционными заболеваниями, с точки зрения клинициста, сформулированы еще А.Ф. Билибиным в 1958 г. Наибольшее внимание уделялось не только выбору антибиотика, методу его введения, но и, что особенно важно, инфекционному процессу, подчиненному трем факторам: **"возбудителю, макроорганизму и окружающей среде"**.

В настоящее время успехи микробиологии, достижения фармакокинетики позволяют выбрать антибиотики с выраженным противомикробным действием и "узкой" направленностью, что снижает опасность развития дисбиотических нарушений.

Клиническая эффективность антибиотика во многом определяется его распределением в органах и тканях, способностью проникать через физиологические и патологические барьеры организма. Она может изменяться при печеночно-клеточной недостаточности, при нарушении выделительной функции почек и т.д. Судьба антибиотиков в организме определяется их метаболизмом и степенью связывания белками. Предпосылкой для хорошего терапевтического действия является также достаточная всасываемость. Кроме того, в организме антибиотики подвергаются ферментативному воздействию (метаболизму), в результате чего образуются неактивные, а иногда токсичные продукты.

Предлагаемые рекомендации о приеме антибиотиков и химиопрепаратов не могут быть однозначными, а должны быть использованы с учетом многих моментов и, в частности, индивидуальных особенностей пациента, характера болезни, функционального состояния системы пищеварения, лекарственной формы и физико-химических свойств ЛС.

Основным показанием к антимикробной терапии пациента с инфекционным заболеванием является присутствие в организме бактериального возбудителя, с которым сам организм не в силах справиться, или при котором возможны значительные осложнения. При этом главное и решающее в выборе антимикробного ЛС — это возбудитель и его чувствительность к избранному препарату.

Увеличивающийся с каждым годом арсенал антимикробных ЛС, к сожалению, окончательно не решает проблему этиотропной терапии пациентов с инфекционными заболеваниями. Помимо возникающей резистентности микробов к широко и порою неконтролируемо применяемым антибиотикам, все актуальнее становятся проблемы их побочного (нежелательного) воздействия, совместимости с другими ЛС — как этиотропными, так и патогенетическими.

Применение новых ЛС с широким спектром антимикробного воздействия и комбинаций антибиотиков в значительной мере изменяют микробную характеристику внутренней среды организма. В связи с этим возникает проблема дисбиозов, патологических состояний, вызванных условно-патогенной флорой, латентных инфекций. Использование новых антимикробных ЛС значительно повышает стоимость лечения пациентов с инфекционными заболеваниями.

Практикующий врач при определении тактики этиотропной терапии в каждом конкретном случае обязан учесть все аспекты сложной проблемы современной химиотерапии.

Чума

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Стрептомицин 883

Тетрациклины
Доксициклин 754
Тетрациклин 898

Фениколы
Хлорамфеникол 921

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай 951
Ципролет 954
Цифран 956

Чума — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся тяжелой интоксикацией, формированием болезненных бубонов, генерализацией инфекции, возможностью развития тяжелейших первичных и вторичных легочных форм.
Является природно-очаговой инфекцией из группы бактериальных зоонозов, относится к карантинным инфекциям.

Этиология

Возбудителем чумы является грамотрицательная палочка *Y. pestis*. Во внешней среде может сохраняться несколько месяцев.

Эпидемиология

Природные очаги:
- первичные: хранители возбудителя — дикие грызуны;
- вторичные: хранители возбудителя — домовые крысы.

Переносчиками чумы являются блохи.

Человек заражается:
- через укус инфицированных блох;
- при непосредственном контакте с больными грызунами;
- от больных легочной формой чумы.

Люди, больные бубонной формой чумы, представляют опасность при генерализации инфекции. При бактериемии возбудитель может передаваться человеческой блохой (*P. irritans*).

Патогенез

Патогенез чумы определяется механизмом передачи инфекции:
- с током лимфы микроорганизмы попадают в ближайшие лимфатические узлы, где развивается серозно-геморрагическое воспаление с образованием бубона;
- гематогенно возбудители разносятся в другие лимфатические узлы, внутренние органы, вызывая развитие септических форм чумы.

Осложнения:
- инфекционно-токсический шок (чаще всего);
- тромбогеморрагический синдром с гангреной кожи конечностей;
- гнойный менингит;
- острый респираторный дистресс-синдром взрослых;
- острая дыхательная недостаточность.

Критические состояния могут быть связаны с инфекционно-токсическим шоком и острой дыхательной недостаточностью.

Клинические признаки и симптомы

На основании клинических проявлений предложено выделять следующие формы:

- кожную;
- бубонную;
- кожную и кожно-бубонную;
- первично-септическую;
- вторично-септическую;
- первично-легочную;
- вторично-легочную.

В последние годы наблюдается легко протекающая фарингеальная форма и бактерионосительство. Основными являются бубонные и легочные формы. Кишечную форму большинство авторов отвергают. Кожная и кожно-бубонная формы встречаются менее чем в 5% случаев.

Инкубационный период:

- при бубонной форме — 2—7 дней;
- при легочной — 1—2 дня.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика бубонной формы чумы обосновывается эпидемиологическими предпосылками (пребывание в зоне природного очага чумы, контакт с дикими животными) и характерной клинической симптоматикой. Для лабораторного подтверждения диагноза используется обнаружение и выделение возбудителя. Применяются различные серологические реакции (РТГА, РЭМА и др.). Нарастание титра антител происходит к 14-му дню болезни. Серологические реакции используются лишь для предварительной диагностики (они могут быть положительными и у привитых).

Клинические рекомендации

Этиотропную терапию при подозрении на чуму необходимо начинать как можно раньше, не дожидаясь бактериологического подтверждения диагноза. Это особенно важно при легочной форме чумы, когда больного можно спасти при условии, что антибактериальную терапию начинают в первые 15 часов болезни.

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в или в/м 7—10 сут:

Гентамицин по 5 мг/кг/сут в 2—3 введения в сочетании с ампициллином по 1 г 4—6 р/сут;

Стрептомицин по 1 г 3 р/сут (при бубонной форме — 3 г/сут, при легочных и септических формах до 4—5 г/сут).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 7—10 сут:

Доксициклин по 0,1 г 2 р/сут (в первые три дня), затем 0,1 г 1 р/сут в последующие дни;

Тетрациклин 0,5—1,0 г 4 р/сут (максимум 6 г/сут);

Моксифлоксацин по 0,5 г 2 р/сут.

В/в 7—10 сут:

Моксифлоксацин по 0,4 г 2 р/сут.

При появлении симптомов **менингита** назначают:

Хлорамфеникол в/в 12,5—25 мг/кг 4 р/сут.

При снижении температуры тела и улучшении самочувствия дозы антибиотиков снижают (стрептомицин до 2 г/сут, тетрациклин до 2 г/сут, хлорамфеникол до 3 г/сут).

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение коротких курсов антибактериальной терапии.

Использование при менингите препаратов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер.

Профилактика

Профилактика осуществляется противочумными и другими учреждениями здравоохранения и включает в себя следующие мероприятия:

- предупреждение заболеваний людей в природных очагах;
- предупреждение заболеваний лиц, работающих с заразным материалом;
- предупреждение завоза чумы на территорию страны из-за рубежа. Мероприятия по предупреждению завоза чумы из-за рубежа предусмотрены "Международными санитарными правилами".

Экстренная профилактика:

Внутрь 7 сут:

Доксициклин по 0,1 г 2 р/сут;

Тетрациклин по 0,5 г 2 р/сут.

В/м 7 сут:

Стрептомицин (при непереносимости тетрациклина) по 0,5 г 2 р/сут;

Профилактическая вакцинация;

Живая сухая вакцина внутрикожно в область дельтовидной мышцы по 0,1 мл.

Туляремия

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Стрептомицин 883

Тетрациклины
Тетрациклин 898

Фениколы
Хлорамфеникол 921

Туляремия — инфекционная болезнь, характеризующаяся воспалительными изменениями в области ворот инфекции, регионарным лимфаденитом, лихорадкой, симптомами общей интоксикации и склонностью к затяжному течению.
Туляремия относится к зоонозам с природной очаговостью.

Этиология

Возбудителями туляремии являются грамотрицательные коккоподобные палочки *F. tularensis.* Известны два типа возбудителя:

Тип А — вызывает более тяжелые формы болезни у человека и патогенен для кроликов. Встречается только в Северной Америке.

Тип В — вызывает более легкие формы заболевания человека и не патогенен для кроликов. Встречается в Северной Америке, Европе, Азии.

Возбудитель устойчив во внешней среде: в воде, зерне, соломе. Сохраняется в течение 3—6 мес. Чувствителен к стрептомицину, хлорамфениколу, тетрациклинам.

Эпидемиология

Природные очаги туляремии существуют во всех регионах нашей страны, чаще в умеренном поясе Северного полушария. Возбудитель туляремии выделен более чем от 80 видов диких и домашних животных.

Пути передачи инфекции человеку:
- контактный;
- алиментарный;
- воздушно-пылевой;
- трансмиссивный.

Переносчиками инфекции являются:
- клещи;
- комары;
- слепни.

Патогенез

Кожно-бубонная форма возникает при проникновении возбудителя через микротравмы кожи.

Ангинозно-бубонная и кишечная формы возникают при употреблении загрязненной грызунами воды или продуктов.

Глазо-бубонная форма развивается при попадании воды на конъюнктиву глаз.

Легочная форма развивается при заражении аэрогенным путем (вдыхание инфицированной пыли).

Осложнения:
- менингиты;
- энцефалит;
- абсцесс легкого;
- перикардит;
- перитонит.

Критические состояния могут быть обусловлены энцефалопатией и развитием инфекционно-токсического шока.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические формы болезни:
- кожно-бубонная;
- глазо-бубонная;
- ангинозно-бубонная;
- абдоминальная;
- легочная;
- генерализованная.

Инкубационный период чаще продолжается 3—7 дней (может варьировать от 1 до 14 дней). Заболевание начинается остро или даже внезапно. Температура тела повышается до 38—40° С. В начальном периоде основными являются симптомы общей интоксикации, в дальнейшем на первый план выступают локальные изменения в области ворот инфекции. Температурная кривая чаще ремиттирующая или неправильно интермиттирующая. Без антимикробной терапии лихорадка может продолжаться до 2 недель, а в периоде реконвалесценции возможен длительный субфебрилитет. Общая продолжительность болезни при затяжных и хронических формах может затянуться до нескольких месяцев. К концу первой недели болезни увеличиваются печень и селезенка.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При постановке диагноза учитываются эпидемиологические предпосылки (пребывание в природных очагах, сезон, контакты с грызунами и др.), а также клиническая симптоматика. Большое значение имеет формирование бубонов.

Для лабораторного подтверждения диагноза используются серологические методы (реакция агглютинации, РПГА, ИФА) и кожная аллергическая проба. Диагностическим является нарастание титра антител в четыре раза и более (ко 2—3-й нед болезни). Внутрикожная аллергическая проба становится положительной уже в конце 1-й недели болезни (появляется гиперемия и инфильтрация кожи диаметром 0,5 см и более).

Клинические рекомендации

Продолжительность курса антимикробной терапии составляет 7—10 дней.

ЛС выбора (схемы лечения):

Гентамицин в/в по 1,7 мг/кг 3 р/сут;
Стрептомицин в/м по 7,5—10 мг/кг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 7—10 сут:
Тетрациклин по 500 мг 4 р/сут;
Хлорамфеникол по 500—750 мг 4 р/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение препаратов с бактериостатическим эффектом должно проводиться лишь при непереносимости аминогликозидов.

Профилактика

Работники, подвергающиеся риску инфицирования, должны соблюдать правила техники безопасности, а также ограничивать контакты с грызунами.

По эпидемиологическим показаниям проводят плановую вакцинацию живой противотуляремийной вакциной (детей вакцинировать можно с семи лет, ревакцинация — каждые пять лет).

Сибирская язва

Указатель описаний ЛС

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс *844*
Хиконцил *919*
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Тетрациклины
Доксициклин 754

Хинолоны и фторхинолоны
Ципрофлоксацин 952
Ципробай *951*
Ципролет *954*
Цифран *956*

Сибирская язва — острая инфекционная болезнь, протекающая преимущественно в виде кожной формы, реже наблюдаются легочная и кишечные формы. Относится к зоонозам.

Этиология

Возбудителем сибирской язвы является грамположительная палочка *B. anthracis.*

Вегетативные формы быстро погибают без доступа воздуха, при нагревании, под воздействием дезинфицирующих средств. Споры возбудителя весьма устойчивы во внешней среде (сохраняются в почве до 10 лет и более).

Возбудитель чувствителен к пенициллину, тетрациклинам, хлорамфениколу, стрептомицину и фторхинолонам.

Эпидемиология

Источником инфекции являются домашние животные (крупный рогатый скот, овцы, козы, верблюды, свиньи).

Заражение может наступить:
- при уходе за больными животными;
- при забое скота;
- при обработке мяса;
- при контакте с продуктами животноводства (шкуры, кожи, меховые изделия, шерсть, щетина);
- аэрогенным путем (вдыхание инфицированной пыли, костной муки и др.);
- через укусы кровососущих насекомых (в странах Африки).

Заражение носит преимущественно профессиональный характер. Передачи инфекции от человека человеку не наблюдается. В настоящее время известны случаи заражения людей сибирской язвой в результате биотерроризма.

Патогенез

Основными входными воротами инфекции являются микротравмы кожи.

При алиментарном инфицировании (употреблении зараженных продуктов) возникает кишечная форма.

В случаях аэрогенного заражения возникают легочные и генерализованные формы сибирской язвы.

Осложнения:
- инфекционно-токсический шок;

- сибиреязвенный сепсис;
- менингит;
- острая дыхательная недостаточность.

Клинические признаки и симптомы

Формы заболевания:
- кожная (95%);
- легочная (ингаляционная);
- кишечная (менее 1%).

Последние две формы характеризуются гематогенной диссеминацией микробов, иногда их объединяют под названием генерализованной (септической) формы. Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 8 дней (чаще 2—3 дня).

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В диагностике сибирской язвы учитывают эпидемиологические данные (профессия больного, характер обрабатываемого материала, откуда доставлено сырье, контакт с больными животными и др.), а также клиническую симптоматику. Лабораторным подтверждением диагноза служит выделение культуры сибиреязвенной палочки и ее идентификация. Предварительные результаты могут быть получены при окраске мазка по Граму. В качестве вспомогательного метода можно использовать аллергическую пробу с антраксином.

Клинические рекомендации

Кожная форма сибирской язвы (спорадические случаи)

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 7—10 сут:

Амоксициллин по 500 мг 3 р/сут;

Доксициклин по 100 мг 2 р/сут;

Моксифлоксацин по 500 мг 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/м 7—10 сут:

Пенициллин по 600 тыс. МЕ 4 р/сут.

В условиях применения инфекции в качестве биологического оружия

Взрослые

Внутрь 2 р/сут 60 сут:

Доксициклин по 100 мг;

Моксифлоксацин по 500 мг.

Дети[1]

Внутрь каждые 12 ч 60 сут:

Доксициклин (>8 лет и >45 кг — по 100 мг, >8 лет и 45 кг — по 2,2 мг/кг, 8 лет — по 2,2 мг/кг);

Моксифлоксацин по 10—15 мг/кг (максимальная доза не более 1 г/сут).

Беременные

Внутрь каждые 12 ч:

Доксициклин по 100 мг 7—14 сут в первые 6 мес беременности;

Моксифлоксацин по 500 мг 60 сут.

При выраженном поражении, распространенном отеке, локализации поражения на лице или шее используется комбинация Моксифлоксацина или доксициклина с одним из антимикробных препаратов, к которым чувствительны природные штаммы сибиреязвенной палочки (препараты вводятся внутривенно).

После улучшения состояния

Внутрь 3 р/сут:

Амоксициллин по 500 мг у взрослых и по 80 мг/кг у детей.

Ингаляционная форма сибирской язвы (спорадические случаи)

Взрослые

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 2 р/сут 60 дней:

Доксициклин по 100 мг;

Моксифлоксацин по 400 мг +

дополнительно один из следующих препаратов:

Рифампицин;

Ванкомицин;

Пенициллин;

Хлорамфеникол;

[1] Высокий риск смерти от инфекции превышает опасность осложнений при применении антибиотиков.

Амоксициллин;
Имипинем/циластатин;
Клиндамицин;
Кларитромицин.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 2 р/сут 60 сут:
Доксициклин по 100 мг;
Моксифлоксацин по 500 мг.

Дети
Внутрь каждые 12 ч 60 сут:
Доксициклин (>8 лет и >45 кг — по 0,1 г, >8 лет и <45 кг — по 2,2 мг/кг, <8 лет — по 2,2 мг/кг);
Моксифлоксацин по 10—15 мг/кг (максимальная доза не более 1 г/сут) + дополнительно один из следующих препаратов:
Рифампицин;
Ванкомицин;
Пенициллин;
Хлорамфеникол;
Амоксициллин;
Имипинем/циластатин;
Клиндамицин;
Кларитромицин.

Легочная форма сибирской язвы (массовое заражение)

Взрослые
ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 60 сут:
Моксифлоксацин по 500 г 2 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 60 сут:
Амоксициллин по 500 мг 3 р/сут;
Доксициклин по 100 мг 2 р/сут.

Дети
Моксифлоксацин внутрь по 30 мг/кг/сут каждые 12 ч 60 сут (максимальная доза не более 1 г/сут).
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 3 р/сут 6 дней:
Амоксициллин (0,5 г при массе тела 20 кг; 40 мг/кг 3 р/сут при массе тела < 20 кг).

Беременные
Внутрь 60 сут:
Моксифлоксацин по 500 мг каждые 12 ч.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 60 сут:
Амоксициллин по 500 мг 3 р/сут.

Переход на пероральный прием препаратов осуществляется по мере улучшения состояния пациента.

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение пероральной стартовой терапии ингаляционных форм.

Проведение антимикробной терапии ингаляционных форм сибирской язвы только одним антибиотиком.

Назначение бета-лактамных антибиотиков (пенициллин, амоксициллин) при ингаляционных формах в качестве монотерапии.

Профилактика

Вакцинопрофилактика проводится в плановом или экстренном порядке. **Химиопрофилактика** проводится по схеме лечения легочной формы сибирской язвы в течение 5 суток.

Бруцеллез

Указатель описаний ЛС

Сульфаниламиды, комбинированные с триметопримом
Ко-тримоксазол 794

Тетрациклины
Доксициклин 754

Фениколы
Хлорамфеникол 921

Бруцеллез (синонимы: мальтийская лихорадка, болезнь Банга) — заболевание, обусловленное различными видами бруцелл, склонное к хроническому течению. Характеризуется поражением опорно-двигательного аппарата, нервной, половой и других систем.

Этиология

Бруцеллез человека может быть обусловлен четырьмя видами бруцелл (*B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*). Еще два вида бруцелл (*B. ovis*, *B. neotomae*) непатогенны для человека, поражают преимущественно овец и кустарниковых крыс.

Бруцеллы относятся к особо опасным микроорганизмам. Они устойчивы во внешней среде, погибают при нагревании, под воздействием прямых солнечных лучей и обычных дезинфицирующих веществ.

Бруцеллы чувствительны к тетрациклинам, стрептомицину, рифампицину, эритромицину.

Эпидемиология

Бруцеллез относится к зоонозам. От больного человека к здоровому бруцеллы не передаются. Резервуаром и источником инфекции являются домашние животные. Бруцеллез широко распространен во многих странах мира, особенно в тех, где развито овцеводство. Заболевание является потенциальным агентом биологического оружия. Заражение человека от больных животных происходит контактным, алиментарным и аэрогенным путями. Не каждое инфицирование приводит к развитию болезни. После перенесенного бруцеллеза формируется иммунитет, но через 3—5 лет возможна реинфекция.

Клинические признаки и симптомы

Выделено пять клинических форм бруцеллеза:
- первично-латентная;
- остросептическая;
- первично-хроническая метастатическая;
- вторично-хроническая метастатическая;
- вторично-латентная форма.

В качестве отдельного варианта выделена септико-метастатическая форма, к которой отнесены те случаи, когда на фоне остросептической формы появляются отдельные очаговые изменения (метастазы).

Инкубационный период при остром начале бруцеллеза продолжается в среднем около 3 недель (от 6 до 60 дней).

Течение бруцеллеза зависит и от вида возбудителя. При заражении от овец (B. melitensis) болезнь чаще начинается с остросептической формы и протекает более тяжело. При заражении от коров (B. abortus) болезнь чаще начинается как первично-хроническая или даже как первично-латентная.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В диагностике бруцеллеза учитываются эпидемиологические предпосылки, а также клинические проявления его отдельных форм. Лабораторное подтверждение бруцеллеза выделением возбудителя ограничено тем, что работа с возбудителем может проводиться только в специальных лабораториях. Из серологических реакций используются реакции агглютинации РСК, РНГА, опсонофагоцитарная, агглютинации на стекле и др. Наиболее информативной является реакция агглютинации (реакция Райта). Реакция агглютинации на стекле (Хеддельсона) часто дает ложноположительные результаты, поэтому используется при массовых обследованиях для выявления лиц, подлежащих дальнейшему обследованию на бруцеллез.

Клинические рекомендации

Принципы и методы терапии зависят от клинической формы бруцеллеза.

Антимикробная терапия наиболее эффективна при остросептической форме бруцеллеза.

При хронических формах основное значение имеет вакцинотерапия, антибиотики играют второстепенную роль.

При первично-латентных формах лечение не проводится.

ЛС выбора (схемы лечения):

1,5 мес:

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут +
Стрептомицин в/м по 1 г/сут первые 15 дней;

Доксициклин внутрь по 100 мг 2 р/сут +
Рифампицин внутрь 600—900 мг/сут в 1—2 приема.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

1,5 мес:

Ко-тримоксазол внутрь по 960 мг 2 р/сут +
Рифампицин внутрь по 10—20 мг/кг/сут (но не более 600 мг/сут) или стрептомицин в/м по 1,0 г/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение коротких (менее 1,5 мес) или прерывистых курсов антибактериальной терапии.

Проведение монотерапии.

Проведение антибактериальной терапии при латентных формах.

Профилактика

Борьба с бруцеллезом сельскохозяйственных животных.

Соблюдение мер профилактики при уходе за животными.

Вакцинация и ревакцинация живой противобруцеллезной вакциной лиц, входящих в группу риска по бруцеллезу.

Лептоспироз

Указатель описаний ЛС

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс *844*
Хиконцил *919*
Ампициллин 719
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Тетрациклины
Доксициклин 754

Лептоспироз — острое инфекционное заболевание, зооноз, характеризуется лихорадкой, интоксикацией, поражением почек, печени, сердечно-сосудистой и нервной систем; в тяжелых случаях течение заболевания осложняется острой почечной недостаточностью, тромбогеморрагическим синдромом, желтухой.

Этиология

Leptospira принадлежит к семейству спирохет. Типовой вид — *L. interrogans*, подразделяющийся на серотипы — *L. interrogans var. icterohaemorragica, L. interrogans var. canicola, L. interrogans var. pomona, L. interrogans var. grippotyphosa* и др.

Эпидемиология

Зооантропоноз имеет природную и антропоургическую очаговость. Возбудители его распространены повсеместно.

Резервуаром инфекции являются дикие и домашние животные.

Заражение происходит комбинированным путем — водно-контактным через кожу и слизистые. Больной человек не является источником заражения.

К **группе риска** относятся:
- работники сельскохозяйственного (особенно животноводческого) профиля;
- сантехнические работники;
- технический персонал метро и другие.

Частой эпидемической предпосылкой является купание в природных водоемах со "стоячей водой" (например, в торфяных озерах).

Клинические признаки и симптомы

Формы лептоспироза:
- желтушные;
- безжелтушные.

Инкубационный период составляет в среднем 6—14 дней (от 3 до 30 дней). Желтушная форма заболевания имеет типичную клиническую картину и стадийность.

Тяжесть состояния определяется:
- выраженностью интоксикации;
- фебрильной лихорадкой;
- миалгиями;
- нарастающей желтухой;

- острой почечной недостаточностью;
- ДВС- и геморрагическим синдромом;
- респираторным дистресс-синдромом;
- поражением миокарда.

В итоге формируется синдром полиорганной недостаточности, приводящий к летальному исходу. Нередко к исходу вторых—четвертых суток от начала заболевания наблюдаются выраженная головная боль и менингеальный синдром. При этом тяжесть состояния определяется не менингитом, а выраженностью синдрома полиорганной недостаточности.

Изменения в гемограмме:

- гиперлейкоцитоз;
- нейтрофилез;
- значительное ускорение СОЭ;
- анемия и тромбоцитопения (к исходу 5—7-х сут болезни).

При поздней госпитализации (после 4—5 сут от начала болезни) в случае тяжелой желтушной формы заболевания летальность составляет около 50—70%.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При типичной клинической картине лептоспироза правомочен клинически обоснованный диагноз без расшифровки серотипа возбудителя. Этиологическая диагностика лептоспироза осуществляется следующими основными методами:

- бактериоскопическим (прямая темнопольная микроскопия крови, СМЖ, мочи);
- культуральным (посевы крови, СМЖ, мочи на сывороточно-кровяные среды);
- серологическим (реакции микроагглютинации и лизиса лептоспир, РСК с парными сыворотками).

Для ранней диагностики наиболее перспективным является молекулярно-генетический метод ПЦР (исследуются кровь, СМЖ, моча).

Клинические рекомендации

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в или в/м 7 сут:

Ампициллин 6—8 г/сут в 4 введения;

Бензилпенициллин 12—14 млн ЕД/сут в 4—6 введений, при менингите — 24—30 млн ЕД/сут.

Внутрь 7 сут:

Амоксициллин по 500 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 7 сут:

Доксициклин по 100 мг 2 р/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Позднее (позже 4-го дня от начала болезни) назначение антибиотиков.

Недостаточные дозы бензилпенициллина при менингите.

Профилактика

Проводится вакцинация групп риска и санитарная охрана водоемов.

Листериоз

Указатель описаний ЛС

Карбапенемы
Меропенем 815

Оксазолидиноны
Линезолид 805
Зивокс *761*

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*
Ампициллин/сульбактам 721
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*
Пиперациллин/тазобактам 853

Листериоз (синонимы: листереллез, невреллез, гранулематоз новорожденных и др.) — зооноз, характеризующийся преимущественным поражением системы мононуклеарных фагоцитов.
Протекает как в манифестной острой септической, так и в малосимптомной хронической форме (стертой).

Этиология

Возбудителем заболевания являются *L. monocytogenes* (семейство *Corinebacteriaceae*) — палочковидные грамположительные аэробные бактерии. Микроорганизм устойчив во внешней среде с широким температурным диапазоном, неустойчив к кипячению и обычным дезинфицирующим веществам.

Эпидемиология

Листериоз регистрируется во всех странах мира.

Природный резервуар:
- многие виды грызунов;
- травоядные животные;
- птицы.

Основные пути заражения:
- контактный (кожа, слизистые);
- алиментарный;
- аэрогенный;
- трансмиссивный (редко).

Доказано внутриутробное заражение плода от инфицированной матери. Возможно длительное бессимптомное носительство, чаще у женщин.

Группы риска:
- беременные;
- дети до 1 года;
- лица старше 55 лет;
- работники сельского хозяйства.

Факторы риска:
- фоновые иммунодефицитные состояния;
- сахарный диабет;
- системные заболевания соединительной ткани;
- онкологические заболевания;
- ВИЧ/СПИД;
- кортикостероидная терапия;
- хронический гемодиализ и др.

Клинические признаки и симптомы

Формы заболевания:
- железистая;

- глазо-железистая (при наличии гнойного конъюнктивита);
- нервная (общемозговые и оболочечные симптомы, реже — энцефалитические симптомы, нарушение сознания, психозы, гнойно-воспалительные изменения СМЖ);
- тифоподобная форма;
- листериоз беременных (часто малосимптомный, атипичный);
- листериоз новорожденных.

Инкубационный период при листериозе колеблется от 3 до 45 дней. Характерно острое начало болезни: лихорадка 38—39° С, озноб, головная боль, возможны миалгии, средне- и крупнопятнистая экзантема (на лице в виде бабочки), увеличение и болезненность лимфатических узлов. Нередкими симптомами являются увеличение печени и селезенки, гастроэнтерит, пиелит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Основное значение принадлежит специфическим методам диагностики:

- выделение культуры листерий при посевах крови и СМЖ;
- позитивные результаты серологических, ИФА-тестов, ПЦР.

Клинические рекомендации

При нервной форме листериоза

В/в или в/м:

Амикацин 10—15 мг/кг/сут в 2—3 введения;

Амоксициллин/клавуланат только в/в по 1,2 г 3 р/сут (детям 30 мг/кг/сут);

Ампициллин/сульбактам по 1,2 г/сут 4 р/сут (детям 150 мг/кг/сут);

Бензилпенициллина натриевая соль не менее 40 млн ЕД/сут в 4—6 введений.

В/в:

Линезолид по 0,6 г 2 р/сут;

Меропенем по 2 г 3 р/сут.

Длительность терапии определяется динамикой состояния и эрадикацией возбудителя из СМЖ; терапия бензилпенициллином проводится не менее 21 суток.

При других формах заболевания назначаются те же препараты с коррекцией доз.

Ошибки и необоснованные назначения

Недостаточные дозы пенициллина.

Назначение при нервной форме листериоза гентамицина, макролидов, тетрациклинов.

Профилактика

В профилактических целях проводится:

- термическая обработка пищевых продуктов;
- борьба с листериозом животных;
- обследование женщин, планирующих беременность.

Специфические методы профилактики листериоза не разработаны.

Дифтерия

Указатель описаний ЛС

Макролиды
Эритромицин 964

Пенициллины
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Рифамицины
Рифампицин 865

Дифтерия — острое инфекционное заболевание, характеризующееся токсическим поражением организма, преимущественно сердечно-сосудистой и нервной систем, а также местным фибринозным воспалением.

Этиология

Возбудителем дифтерии являются штаммы грамположительных палочек *C. diphtheriae*, выделяющие экзотоксин (гиалуронидаза, некротоксин, истинный дифтерийный токсин), нейраминидазу, а также ряд продуктов, обладающих биохимической активностью.

Эпидемиология

Источником инфекции являются:
- больные люди;
- здоровые носители токсигенных дифтерийных микробов.

Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные дифтерией зева, носа и гортани.

Различают пять видов носительства возбудителей дифтерии:
- транзиторное (однократно выявляемое);
- кратковременное (продолжающееся до 2 нед);
- средней продолжительности (от 15 сут до 1 мес);
- затяжное (до 6 мес);
- хроническое (более 6 мес).

Восприимчивость людей к дифтерии определяется наличием антитоксического дифтерийного иммунитета. Содержание в крови 0,03 АЕ/мл специфических антител обеспечивает их защиту от заболевания.

Клинические признаки и симптомы

Формы заболевания:
- типичная (с наличием пленчатых налетов);
- локализованная;
- распространенная;
- токсическая[1];
- атипичная (катаральная).

Существует комбинированная дифтерия, для которой характерно поражение нескольких анатомически отдаленных органов.

[1] Дифтерия гортани протекает только в локализованной или распространенной форме

Инкубационный период составляет 2—10 дней. Клинически дифтерия проявляется симптомами общей инфекционной интоксикации и характерными изменениями в месте внедрения возбудителя.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Типичным признаком дифтерии является пленчатый налет фибринозного характера на миндалинах и других пораженных тканях.

Для лабораторного подтверждения диагноза применяют следующие методы:

- бактериологический (выделение токсигенной культуры возбудителя заболевания);
- иммунохимические (окраска препаратов из материала от больного дифтерийным антитоксином, меченных флюоресцеином);
- серологические (выявление нарастания титра антимикробных тел в РПГА).

Определенное диагностическое значение имеет определение антитоксина в крови (его высокий уровень свидетельствует не в пользу дифтерии). Практически такую же информацию дает и проба Шика (отсутствие местной реакции на внутрикожное введение 1/40 DLV токсина).

Клинические рекомендации

Терапевтические мероприятия при дифтерии должны начинаться немедленно и осуществляться по всем правилам неотложной помощи и интенсивной терапии. Наряду с антибактериальной терапией в обязательном порядке применяют противодифтерийную сыворотку.

ЛС выбора (схемы лечения):

В/м 5 сут:

Бензилпенициллин по 2 млн ЕД 6 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

5 сут:

Рифампицин внутрь 300 мг 2 р/сут;
Эритромицин в/в по 20—25 мг/кг 2 р/сут или внутрь по 500 мг 3 р/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение антибактериальной терапии без применения противодифтерийной сыворотки.

Позднее начало антибактериальной терапии.

Профилактика

Основным способом профилактики дифтерии являются прививки дифтерийным анатоксином.

При эпидемическом неблагополучии в организованных коллективах проводят дополнительные мероприятия:

- госпитализация больных;
- бактериологическое обследование всех контактных;
- санация носителей токсигенных коринебактерий.

Менингококковая инфекция

Указатель описаний ЛС

Пенициллины
Ампициллин 719
Бензилпенициллин 731
Прокаин пенициллин G 3 мега *857*

Рифамицины
Рифампицин 865

Фениколы
Хлорамфеникол 921

Цефалоспорины
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Менингококковая инфекция является строгим воздушно-капельным антропонозом.

Этиология

Возбудителем менингококковой инфекции является грамотрицательный диплококк *N. meningitidis*.

Эпидемиология

Природным резервуаром менингококковой инфекции является носоглотка человека.

Источники инфекции:
- носители (в 80% случаев);
- больные (наиболее заразны больные генерализованными формами).

Заболевание актуально для замкнутых коллективов.

Клинические признаки и симптомы

Формы заболевания:
- локализованная (носительство, назофарингит);
- генерализованная:
  — менингококкемия;
  — менингит;
  — менингоэнцефалит;
- смешанные формы и др.

Для **менингококкового назофарингита** характерна клиническая картина ОРЗ. **Носительство менингококков** выявляется при плановом обследовании или в очагах инфекции.

Признаки менингококкемии:
- озноб;
- подъем температуры тела до 38—39° С и выше;
- головная боль;
- общая слабость;
- геморрагическая сыпь:
  — локализована дистально;
  — с элементами от точечных до экхимозов;
  — иногда с некрозами в центре элемента.

Нередко к симптомам добавляется инфекционно-токсический шок с соответствующими внешними (цианоз, "мраморность" кожи, ее похолодание) и гемодинамическими проявлениями.

Признаки менингита:
- сильная разлитая распирающая головная боль;
- рвота;
- светобоязнь;
- гиперакузия;
- быстро прогрессирующее нарушение сознания;

- выраженные оболочечные симптомы;
- смешанный или гнойный характер воспаления СМЖ.

Признаки менингоэнцефалита:

- стойкая утрата сознания;
- длительное наличие судорожного синдрома;
- стойкие нарушения функции черепных нервов.

В $^{1}/_{3}$ случаев генерализация инфекции проявляется сочетанием менингококкемии и менингита (менингоэнцефалита). Кроме того, возможны менингококковая пневмония, эндокардит, иридоциклит и другие проявления генерализованного течения заболевания.

Угрожающие жизни состояния:

- инфекционно-токсический шок;
- отек-набухание головного мозга.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Наличие менингита в сочетании с массивной геморрагической экзантемой и инфекционно-токсическим шоком можно считать патогномоничным признаком менингококковой инфекции.

Для подтверждения диагноза необходимы выделение культуры в носоглоточных мазках, посевах крови и СМЖ, позитивные результаты серологических тестов, ИФА, ПЦР.

Клинические рекомендации

При подозрении на менингококковый менингит неотложно (на догоспитальном этапе) вводят:

Бензилпенициллин в/в 5 млн ЕД.

Этиотропная терапия генерализованных форм (схемы лечения):

В/в или в/м 10 сут:

Ампициллин по 3 г 4 р/сут (в педиатрии);

Бензилпенициллин 24—30 млн ЕД/сут в 6 введений;

Хлорамфеникол до 3,5 г/сут в 3 введения.

В/в 6—10 сут:

Рифампицин по 0,3 г 2 р/сут.

В/в или в/м 5—7 сут:

Цефтриаксон по 2 г 2 р/сут (детям 100 мг/кг/сут, но не более 4 г).

Обязателен контроль СМЖ.

Локализованные формы менингококковой инфекции (схемы лечения):

Внутрь 4 сут:

Рифампицин 0,6 г 1 р/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Задержка с назначением антибиотика.

Внутримышечное введение антибиотиков больным с инфекционно-токсическим шоком.

Введение бензилпенициллина больным с инфекционно-токсическим шоком на догоспитальном этапе (предпочтительнее назначать хлорамфеникол).

Профилактика

С целью выявления и изоляции носителей проводятся:

- противоэпидемические мероприятия в очагах инфекции;
- вакцинация в группах риска.

Эпидемический паротит (ЭП)

Указатель описаний ЛС

Глюкокортикоиды

Эпидемический паротит — острый воздушно-капельный антропоноз, характеризуется генерализованной вирусемией, поражением железистых органов, нервной системы и других систем и органов. Нередко дает вспышечную заболеваемость.

Этиология

Paramyxovirus — РНК-содержащий вирус эпидемического паротита.

Эпидемиология

Инфекция распространена повсеместно; до 70% вирусных менингитов в детском возрасте (5—14 лет) вызывается вирусом ЭП.

Заболевание передается воздушно-капельным путем.

Основным источником инфекции является больной ЭП.

Клинические признаки и симптомы

Классическое течение ЭП характеризуется симптомами интоксикации, признаками поражения слюнных (одной или нескольких) желез.

Патогномоничные симптомы определяются по Мурсу и Филатову.

Осложнения ЭП:

- орхит;
- аднексит;
- панкреатит;
- менингит.

Собственно менингит развивается через 3—6 дней от начала болезни: отмечаются повторный подъем температуры тела до 38—39° С, сильная головная боль, тошнота, рвота, светобоязнь; выявляются менингеальные симптомы.

Изменения СМЖ характеризуются лимфоцитарным (в первые часы болезни — смешанным) плеоцитозом. Течение болезни доброкачественное.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Типичная клиническая картина ЭП с поражением одной или нескольких слюнных желез, поджелудочной железы, симптомами по Мурсу и Филатову при наличии клинико-лабораторных признаков менингита не требует лабораторного подтверждения этиологии заболевания.

В случае диагностической сложности используют лабораторные методы — вирусологические тесты, ИФА, ретроспективно—серологические тесты.

Клинические рекомендации

Этиотропное лечение не проводится.

Симптоматическое лечение:

- назначение по показаниям глюкокортикоидов.
- умеренная дегидратация при менингите.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение антибиотиков при менингите.

Профилактика

В профилактических целях в детском возрасте проводят вакцинацию.

Энтеровирусная инфекция (ЭВ)

Указатель описаний ЛС

Глюкокортикоиды

Энтеровирусная инфекция — острый антропоноз с воздушно-капельным и фекально-оральным путем передачи; характеризуется интоксикацией, поражением кожи, слизистых, нервной системы, мышц, миокарда.

Этиология

Возбудитель относится к семейству *Picornaviridae*, род *Enterovirus*, представлен вирусами Коксаки (группа А и группа В, вызывающая поражение ЦНС) и ECHO (РНК-содержащий вирус, обладающий тропизмом к нервной и мышечной тканям, эпителиальным клеткам).

Эпидемиология

Источником инфекции является человек. Заболевание распространено повсеместно. Сезонность зависит от климатического пояса (в России — лето—осень). Дает спорадическую и вспышечную заболеваемость.

Клинические признаки и симптомы

Для ЭВ характерны острое начало заболевания, фебрильная лихорадка, головная боль, гиперестезия, тошнота, рвота; возможны миалгии, экзантема, реже энантема (герпангина), признаки миокардита; изменения СМЖ характеризуются смешанным плеоцитозом. Возможно сочетанное поражение нервной системы в виде менингомиелита (параличей), что напоминает паралитические формы полиомиелита. Течение болезни доброкачественное.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз может быть поставлен при наличии развернутой клинической картины ЭВ-инфекции.

Серологическая диагностика имеет ретроспективное значение (3—4-я нед болезни). Выделение вируса из кала может наблюдаться и у здоровых вирусоносителей.

Клинические рекомендации

Этиотропная терапия не проводится.

Симптоматическое лечение:

- назначение по показаниям кортикостероидов;
- умеренная дегидратация при менингите.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение антибиотиков при менингите.

Профилактика

Специфической профилактики нет. Осуществляется изоляция больных и контактных в течение 2 недель. Проводятся противоэпидемические мероприятия в очагах.

Вирусные менингоэнцефалиты

Указатель описаний ЛС

Ингибиторы ДНК-полимеразы
Видарабин**

Противовирусные ЛС разных групп
Фоскарнет натрия*

Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой
Ацикловир 727
Ганцикловир 739

Другие ЛС
Иммуноглобулин против цитомегаловируса (Immunoglobulin cytomegalovirus)
Празиквантел
Феносал*

Этиология

Наиболее значимыми возбудителями являются герпесвирусы, вирусы кори и краснухи.

Из герпесвирусов для человека патогенны *Alphaherpesviruses* (вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирус *Varicella zoster*), *Betaherpesviruses*, цитомегаловирус (ЦМВ) и *Gammaherpesviruses* (вирус Эпштейна—Барра (ЭБВ)), входящие в семейство *Herpesviridae.* Наиболее часто менингоэнцефалиты вызываются вирусами простого герпеса — ДНК-содержащим вирусом.

Возбудитель кори — *Morbillivirus*, входящий в семейство *Paramyxoviridae*, —является РНК-вирусом.

Возбудитель краснухи — *Rubivirus* — относится к РНК-содержащим вирусам.

Эпидемиология

Инфицирование происходит в детском возрасте.

Источниками инфекции являются:
- больные различными формами болезни;
- вирусоносители.

Пути заражения:
- контактный;
- воздушно-капельный.

Возможна персистенция вирусов в нервных ганглиях, лимфоидной ткани, клетках крови. Активация происходит при снижении иммунитета.

Клинические признаки и симптомы

Поражения ЦНС, вызванные ВПГ 1/2 типа, характеризуются крайне тяжелым течением с коротким лихорадочным периодом и быстрым прогрессированием неврологических нарушений, грубыми некротическими изменениями вещества головного мозга (корковые и подкорковые структуры); они приводят к высокому проценту инвалидизации больных и летальности.

Герпетическая инфекция протекает с поражением ЦНС, кожи, слизистых, органов кроветворения и клеток крови, лимфоидной ткани. Однако поражение ЦНС может быть единственным проявлением инфекции. **Энцефалиты, вызванные вирусом Varicella zoster**, как правило, осложняют течение ветряной оспы или распространенной формы опоясывающего лишая. Наибольшую опасность представляют те случаи последнего, при которых кожные проявления заболевания имеют локализацию высыпаний на голове и шее. Для

varicella-zoster-инфекции более характерен менингит. Поражения ЦНС, вызванные **цитомегаловирусом** и **вирусом Эпштейна—Барра**, чаще протекают в виде менингита, и нередко эти заболевания сопровождаются типичными для них экстраневральными проявлениями (спленогепатомегалия, поражение лимфоузлов, гематологические изменения). Наиболее тяжело цитомегаловирусная инфекция протекает у больных СПИДом и у онкологических больных.

Клиническая картина кори и краснухи проявляется характерной интоксикацией, наличием типичной стадийности и вида экзантемы, катаральными проявлениями (корь), поражениями лимфоузлов; все это не представляет большой сложности в плане диагностики коревых и краснушных энцефалитов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика менингоэнцефалитов, вызванных герпесвирусами, заключается в анализе фоновых состояний, выявлении кожно-слизистых проявлений герпетической инфекции. Менингоэнцефалиты, вызванные ЦМВ и ЭББ, особенно при минимальных экстраневральных проявлениях, требуют сложной иммунологической и ПЦР-диагностики, а также тонкой вирусологической диагностики. Обнаружение некротических очагов с наличием зоны перифокального отека в тканях мозга при МР-томографии на ранних сроках болезни (3—5-е сут) зачастую позволяет заподозрить поражение ЦНС, вызванное ВПГ.

Клинические рекомендации

ВПГ-менингоэнцефалиты и менингоэнцефалиты вызываемые varicella-zoster (схемы лечения):

В/в капельно 14 сут:

Ацикловир 30—45 мг/кг/сут в 3 введения.

В/в 10 сут:

Видарабин 15 мг/кг/сут в 2 введения;

Схема "ацикловир + видарабин" с введением каждого препарата через день.

ЦМВ-менингоэнцефалиты (схемы лечения):

Ганцикловир в/в 10—15 мг/кг/сут в 3 введения 2—3 нед,

затем внутрь 6 мг/кг/сут 5 дней/нед несколько мес.

В педиатрической практике не используется.

Фоскарнет 20 мг/кг/сут в 3 введения 2—3 нед.

Лекарственная форма препарата для внутривенного введения в России не зарегистрирована. В педиатрической практике не используется.

Цитотект 2 мл/кг (100 ЕД IgG-антител к вирусу ЦМВ) через день (до клинического улучшения).

Назначение антибиотиков показано только при документированной бактериальной суперинфекции.

Ошибки и необоснованные назначения

Назначение недостаточных доз препаратов.

Недостаточный мониторинг нежелательных токсических эффектов терапии, прежде всего нефротоксических.

Несвоевременная коррекция доз препаратов, особенно у пожилых пациентов.

Профилактика

Изоляция и ограничение контактов с больными манифестными формами герпетической инфекции.

Обследование и лечение женщин, планирующих беременность.

Глава 23. Микозы

Кандидозы **529**
Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз 533
Хронический диссеминированный кандидоз 536
Кандидозный менингит 538
Кандидозная пневмония 540
Кандидозный остеомиелит и кандидозный артрит 542
Кандидозный перитонит 543
Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит 544
Кандидозный ретинит, эндофтальмит 546
Кандидоз полости рта 547
Кандидоз пищевода 549
Кандидоз кожи 550
Кандидозный вульвовагинит 551
Кандидоз мочевыводящих путей 552
Аспергиллезы
Инвазивный аспергиллез 559
Хронический некротизирующий аспергиллез легких 561
Аспергиллома 562
Аллергический бронхолегочный аспергиллез 563
Криптококкоз **565**
Зигомикозы **568**
Споротрихоз **570**
Гиалогифомикозы **572**
Феогифомикозы **575**
Редкие системные микозы **577**
Пневмоцистоз **579**
Эндемичные микозы
Бластомикоз 581
Кокцидиоидоз 583
Гистоплазмоз 585
Паракокцидиоидоз 587
Пенициллиоз 589
Мицетома **590**
Хромомикоз **591**
Дерматомикозы
Микоз гладкой кожи, кистей и стоп 592
Онихомикоз 593
Микоз волосистой части головы 595
Паразитарный сикоз 597
Отрубевидный лишай **598**

Микозы, т. е. инфекции, обусловленные различными микроскопическими грибами — микромицетами, — стали актуальной проблемой в практической медицине за последние два десятилетия. Это обусловлено значительным увеличением количества иммунокомпрометированных пациентов в связи с внедрением новых медицинских технологий и пандемией ВИЧ-инфекции. Спектр возбудителей микозов быстро расширяется: в настоящее время известно более 400 видов грибов, вызывающих заболевания у человека.

В данной главе представлены критерии диагностики, показания к проведению лечения наиболее распространенных микозов, главные направления лечения, дозы противогрибковых ЛС и продолжительность их применения. Кроме того, даны рекомендации по эмпирическому и профилактическому применению антимикотиков у пациентов с высоким риском развития инвазивных микозов.

Знание критериев диагностики позволяет дифференцировать требующий лечения микоз от поверхностной колонизации или контаминации грибами исследуемых биосубстратов, при которых применение антимикотиков не показано.

Выбор, доза и продолжительность применения антимикотиков зависят от нескольких факторов (рода и вида возбудителя, локализации и тяжести микоза, общего состояния пациента и чувствительности возбудителя к антимикотикам *in vitro*). Помощь в выборе антимикотика может оказать знание морфологических особенностей возбудителя. Например, большинство дрожжевых возбудителей распространенных микозов чувствительно к флуконазолу, в то время как большинство мицелиальных (плесневых) — нечувствительно. В отличие от бактериальных инфекций, определение чувствительности грибов к антимикотикам *in vitro* имеет ограниченное клиническое значение.

В настоящее время четкая корреляция эффективности применения антимикотиков и их активности *in vitro* установлена лишь у пациентов с некоторыми вариантами кандидоза. Поскольку микозы обычно развиваются у пациентов с теми или иными нарушениями в системе противоинфекционной защиты (факторами риска), их устранение или снижение выраженности должно быть обязательным компонентом лечения и профилактики рецидива микозов.

Кроме применения противогрибковых ЛС и устранения факторов риска, обязательным условием эффективного лечения некоторых инвазивных микозов является своевременное хирургическое удаление пораженных тканей.

Кандидозы

Указатель описаний ЛС

Противогрибковые

Азолы

Вориконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены

Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Классификация

Общепринятой классификации нет. Для клинициста важно различать **поверхностный** и **инвазивный кандидоз**. Кроме того, выделяют отдельные клинические формы в зависимости от локализации патологического процесса.

Этиология

Возбудители: дрожжевые грибы *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata* и *C. krusei.* Значительно реже встречаются *C. lusitaniae, C. guilliermondii, C. rugosa* и пр. Несмотря на то, что наиболее распространенным возбудителем остается *C. albicans*, за последние 20 лет отмечено значительное увеличение количества инфекций, вызываемых *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata* и *C. krusei.*

Факторы риска:

- снижение количества и нарушение функции нейтрофильных лейкоцитов и Т-лимфоцитов различного генеза;
- эндокринопатии;
- злокачественные новообразования;
- использование катетеров (сосудистых, мочевых, перитонеальных и пр.);
- травмы, распространенные ожоги и хирургические вмешательства;
- применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и парентерального питания;
- недоношенность новорожденных;
- трансплантация органов и тканей.

Помимо этого известны факторы риска развития отдельных клинических вариантов кандидоза; они указаны в соответствующих разделах.

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления инфекций, обусловленных *Candida spp.*, широко варьируют от относительно безобидных поверхностных поражений слизистых оболочек и кожи до угрожающих жизни инвазивных микозов, при которых могут поражаться практически любые органы. Краткая клиническая характеристика в зависимости от локализации представлена в соответствующих разделах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика кандидоза заключается в выявлении очагов поражения с помощью клинического, инструментального обследования и лабораторного подтверждения диагноза. Однако она невозможна только на основании клинических и инструментальных методов исследования. Лабораторная диагностика кандидоза включает в себя микроскопическое исследование материала из очагов поражения, посев на среду Сабуро, а в некоторых случаях — серологические исследования.

Обнаружение *Candida spp.* в стерильных в норме биосубстратах (кровь, ликвор, превральная и перитонеальная жидкость, аспират, биоптат и пр.) в сочетании с клиническими признаками инфекции, как правило, свидетельствует о наличии **инвазивного кандидоза**.

При диагностике **поверхностного кандидоза** следует учитывать, что *Candida spp.* являются обитателями организма человека (сапрофитная микрофлора). Они выявляются при посевах со слизистой полости рта и ЖКТ у 30—50% здоровых людей и со слизистой гениталий у 20—30% здоровых женщин.

Для дифференциации требующих лечения различных вариантов кандидоза и поверхностной колонизации, при которой применение антимикотиков обычно не только бесполезно, но и вредно, поскольку ведет к селекции резистентных штаммов грибов, необходимо знание критериев диагностики, указанных в соответствующих разделах.

В практической работе определение вида возбудителя рекомендуется проводить у пациентов со всеми вариантами инвазивного кандидоза, а также при рецидивирующем течении и/или резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии.

Серологические реакции (определение в различных биосубстратах противогрибковых антител и антигена), а также выявление метаболитов грибов характеризуются низкими показателями чувствительности и специфичности и не имеют самостоятельного диагностического значения.

Применение полимеразной цепной реакции для клинической работы в настоящее время не рекомендуется в связи с отсутствием общедоступных стандартных методов.

Методы диагностики отдельных вариантов кандидоза представлены в соответствующих разделах.

Инвазивный кандидоз

Адекватность антимикотической терапии у пациентов с инвазивным кандидозом имеет особое значение, поскольку это заболевание характеризуется тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью (30—70%).

Основными антимикотиками для лечения инвазивного кандидоза являются амфотерицин В, флуконазол, вориконазол и каспофунгин. Если пациент до развития заболевания получал противогрибковую профилактику азольными ЛС, назначается амфотерицин В. Роль других системных азольных ЛС (кетоконазол и итраконазол) менее значима в связи с их вариабельной биодоступностью при пероральном приеме и относительно небольшом опыте в лечении различных вариантов инвазивного кандидоза. Применение вместо амфотерицина В его липосомальных ЛС рекомендуется при наличии у пациента:

- почечной недостаточности (концентрация креатинина в сыворотке крови ≥ 221 мкмоль/л для взрослых и ≥ 133 мкмоль/л для детей или клиренс креатинина < 25 мл/мин);
- неэффективности амфотерицина В после его применения в суммарной дозе ≥ 7 мг/кг веса;
- проявлений нефротоксичности амфотерицина В;
- некупируемых премедикацией выраженных инфузионных реакциях при инфузии амфотерицина В.

При назначении лечения следует учитывать вид возбудителя и его чувствительность к антимикотикам. Вид *Candida spp.*

Таблица 62. Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым лекарственным средствам

Candida spp.	Флуконазол	Итраконазол	Амфотерицин В
C. albicans	Ч	Ч	Ч
C. tropicalis	Ч	Ч	Ч
C. parapsilosis	Ч	Ч	Ч
C. glabrata	Ч — ДЗ*	Ч — ДЗ, У**	Ч, С***
C. krusei	У	Ч — ДЗ, У**	Ч, С***
C. lusitaniae	Ч	Ч	Ч, У****

Ч — чувствительность;
Ч—ДЗ — дозозависимая чувствительность;
С — средняя чувствительность;
У — устойчивость;
* 15% изолятов *C. glabrata* устойчивы к флуконазолу;
** 46% изолятов *C. glabrata* и 31% изолятов *C. krusei* устойчивы к итраконазолу;
*** Значительное число штаммов *C. glabrata* и *C. krusei* имеют сниженную чувствительность к амфотерицину В;
**** Часть штаммов *C. lusitaniae* устойчиво к амфотерицину В.

весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам (**табл. 62**).

Вместе с тем следует учитывать возможность развития устойчивости этих возбудителей к антимикотикам при длительном лечении кандидоза у иммунокомпрометированных пациентов.

Эмпирическая противогрибковая терапия

Она проводится больным до лабораторного подтверждения инвазивного кандидоза при высоком риске его развития. Эмпирическая терапия рекомендована пациентам с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией, а также при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза (ОДК) у некоторых категорий пациентов без нейтропении.

Неоправданное эмпирическое применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивного кандидоза может сопровождаться побочными эффектами и способствовать селекции рефрактерных к противогрибковым ЛС штаммов *Candida spp.*

Эмпирическая противогрибковая терапия у пациентов с резистентной к антибиотикам фебрильной нейтропенией

Продолжительность лечения — не менее семи дней после нормализации температуры тела, а также до завершения периода нейтропении (> 1,0 ° 109/л). Показанием к проведению лечения служит сочетание следующих признаков:

- агранулоцитоз (количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови менее 0,5 ° 10^9/л);
- лихорадка неясной этиологии, резистентная к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия, продолжительностью более 4—6 суток.

ЛС выбора (схемы лечения):

Амфотерицин В 0,6—0,7 мг/кг/сут;
Амфотерицин В липосомальный 1—3 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем 4 мг/кг

или перорально

200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Флуконазол 6 мг/кг/сут.

Флуконазол применяется только при отсутствии клинических и рентгенологических признаков инфекции, которая может быть обусловлена мицелиальными возбудителями (например, пневмонии или синусита).

Эмпирическая противогрибковая терапия при высоком риске развития острого диссеминированного кандидоза у пациентов без нейтропении

Продолжительность лечения — не менее пяти дней после нормализации температуры тела. Показанием к проведению лечения служит сочетание следующих признаков:

- лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4—6 сут, резистентная к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия;

- распространенная (≥двух локализаций) колонизация *Candida* spp.;
- наличие двух и более факторов риска развития острого диссеминированного кандидоза.

ЛС выбора (схемы лечения):
Флуконазол 6 мг/кг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амфотерицин В 0,6—0,7 мг/кг/сут;
Амфотерицин В липосомальный 1—3 мг/кг/сут.

Противогрибковая профилактика

Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза рекомендуется только для пациентов с высоким риском (не менее 10%) возникновения этого осложнения. В настоящее время в контролируемых клинических испытаниях доказана эффективность противогрибковой профилактики инвазивного кандидоза у реципиентов трансплантатов кроветворных стволовых клеток (ТКСК) и печени, а также у хирургических пациентов с повторной перфорацией ЖКТ.

Неоправданное профилактическое применение антимикотиков в группах с низким риском инвазивного кандидоза не только бесполезно, но и вредно, поскольку может сопровождаться побочными эффектами и способствовать селекции рефрактерных к противогрибковым ЛС штаммов *Candida spp.*

Реципиенты трансплантатов кроветворных стволовых клеток

Показания к проведению профилактики: аллогенная ТКСК; аутологичная ТКСК у пациентов с гемобластозами, с риском продолжительного агранулоцитоза и/или мукозита, а также у получавших флударабин или 2-хлородеоксиаденозин.

Флуконазол по 400 мг/сут с момента ТКСК до завершения периода нейтропении.

Реципиенты трансплантатов печени

Показания к проведению профилактики: трансплантация печени.

Амфотерицин В липосомальный по 1 мг/кг/сут 5 сут;
Флуконазол по 400 мг/сут 10 нед.

Профилактика после хирургических операций

Показания к проведению профилактики: повторные перфорации ЖКТ.

Флуконаз ол по 400 мг/сут до стойкой стабилизации состояния пациента.

РФТ поверхностного кандидоза

Лечение поверхностных форм может проводиться антимикотиками для наружного (местного) применения или системными противогрибковыми ЛС в зависимости от распространенности процесса.

Основными ЛС для лечения кандидоза слизистых оболочек, кожи и ее придатков являются азольные антимикотики (флуконазол, итраконазол и кетоконазол). Эти ЛС характеризуются высокой эффективностью и низкой токсичностью. Они могут применяться как местно, так и системно.

Существенную проблему представляют рецидивы кандидоза слизистых оболочек у отдельных категорий пациентов. У некоторых пациентов причина высокой частоты рецидивов определена (например, рецидивы орофарингеального кандидоза у пациентов со СПИДом), в других случаях она остается неясной (рецидивы кандидозного вагинита у иммунокомпетентных женщин).

Лечение должно включать в себя не только рациональное применение антимикотиков, но и устранение или снижение выраженности факторов риска.

Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Противогрибковые ЛС разных групп
Каспофунгин*

Этиология

Основные возбудители и факторы риска и кандидемии, и ОДК совпадают. Основными источниками инфекции являются ЖКТ пациента и катетеры в центральных сосудах.

Клинические признаки и симптомы

Кандидемия (циркуляции *Candida spp.* **в кровеносном русле**) наиболее часто развивается у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, гематологических и онкологических отделений, у недоношенных новорожденных, а также у пациентов с распространенными ожогами.

Клинические проявления кандидемии неспецифичны (лихорадка, резистентная к лечению антибиотиками широкого спектра действия, нестабильность гемодинамики со склонностью к гипотензии, сердцебиение, одышка и пр.), поэтому для своевременного ее выявления у пациентов с факторами риска необходимо проводить повторные посевы крови. Летальность у пациентов с кандидемией варьирует от 30 до 70%; значение этого показателя преимущественно определяется своевременностью и адекватностью применения антимикотиков.

ОДК возникает в результате гематогенного распространения *Candida spp.* **в организме**. При ОДК могут поражаться практически все органы и ткани организма, но наиболее часто в процесс вовлекаются почки, органы зрения, ЦНС, сердце, кости, легкие, а также кожа и подкожная клетчатка.

Поражение почек развивается у 30—60% пациентов с ОДК; оно обычно сопровождается развитием микроабсцессов. У пациентов появляются лихорадка, озноб, боль в пояснице или животе, изменения в анализах мочи, признаки почечной недостаточности.

Поражение органов зрения (**кандидозный эндофтальмит**) развивается у 5—15% пациентов с ОДК и характеризуется выраженной болью, нарушением и потерей зрения.

Поражение ЦНС может проявляться в виде менингита или абсцессов головного мозга. При этом возникают головная боль, светобоязнь, тошнота, рвота и очаговые неврологические симптомы.

Кандидозный эндокардит развивается при протезировании сердечных клапанов или сосудов, а также у инъекционных наркоманов; при этом чаще поражаются аортальный и митральный клапаны. Основными клиническими проявлениями являются лихорадка, сердцебиение, одышка и боли в области сердца.

При ОДК могут поражаться практически любые кости, но чаще в процесс вовлекаются позвонки. При этом возникают боль, отек и покраснение кожи в области поражения, нарушение свободы движений.

Поражение кожи и подкожной клетчатки возникает у 10—15% пациентов с ОДК и характеризуется появлением папулезной сыпи диаметром 0,5—1,0 см или развитием подкожных абсцессов.

ОДК характеризуется чрезвычайно высокой летальностью, достигающей 70%, поэтому диагностические мероприятия должны проводиться незамедлительно.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Повторный посев крови на среду Сабуро два раза в сутки не менее трех дней.
- Посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера.
- Микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации.
- КТ или рентгенография легких.
- КТ или УЗИ брюшной полости.
- Офтальмоскопия с расширением зрачка.
- Биопсия очагов поражения.
- Обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

Критерии диагностики

Кандидемия

Однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной у пациента в период подъема температуры тела > 38°С, или наличие других признаков системной воспалительной реакции.

Острый диссеминированный кандидоз

- Кандидемия в сочетании с выявлением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку).
- Выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций.

Общие принципы фармакотерапии

Рекомендуются применение антимикотиков и устранение или снижение выраженности факторов риска (удаление всех внутрисосудистых катетеров, купирование нейтропении и пр.). Выбор антимикотика зависит от вида возбудителя и его чувствительности к противогрибковым ЛС, а также от клинического состояния пациента. Если пациент до развития заболевания получал противогрибковую профилактику азольными ЛС, назначается амфотерицин В.

Продолжительность лечения должна составлять не менее двух недель после исчезновения всех клинических признаков и последнего выявления *Candida spp.* из крови (очага поражения). После завершения лечения показано наблюдение в течение не менее двух месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации.

Схемы этиотропной терапии:

C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis:

Амфотерицин В по 0,6 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально

по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);

Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут;

Флуконазол по 6 мг/кг/сут.

C. glabrata:

Амфотерицин В по 0,8—1,0 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:
Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут затем по 4 мг/кг
или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут;
Флуконазол по 12 мг/кг/сут.

C. krusei:
Амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут.
В/в каждые 12 ч:
Вориконазол 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг
или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут.

C. lusitaniae, C. guilliermondii:
Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут.
Каждые 12 ч:
Вориконазол в/в 6 мг/кг на первые сут, затем по 4 мг/кг
или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Флуконазол по 6 мг/кг/сут.

Возбудитель не определен:
Амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут.
Каждые 12 ч:
Вориконазол в/в 6 мг/кг на первые сут, затем по 4 мг/кг
или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут.

Состояние пациента нестабильно (шок, полиорганная недостаточность):
Амфотерицин В по 0,6 мг/кг/сут.
Каждые 12 ч:
Вориконазол в/в 6 мг/кг на первые сут, затем по 4 мг/кг
или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут.

По показаниям амфотерицин В заменяют липосомальным амфотерицином В по 3 мг/кг/сут. После стабилизации состояния пациента и определения вида возбудителя амфотерицин В или амфотерицин В липосомальный могут быть заменены флуконазолом.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Этиология

Основными возбудителями хронического диссеминированного кандидоза (ХДК) являются *C. albicans* и *C. tropicalis*. Наиболее часто поражаются печень и селезенка, возможна генерализация процесса с вовлечением других органов.

Клинические признаки и симптомы

ХДК характеризуется болями в животе и лихорадкой, резистентной к антимикробным ЛС. Эти симптомы возникают после завершения периода нейтропении. При проведении МРТ, КТ или УЗИ брюшной полости выявляются характерные признаки очагового поражения печени, селезенки, реже — почек. В анализах крови определяется повышенная концентрация щелочной фосфотазы. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднительно в связи с частыми противопоказаниями к пункции печени и селезенки у пациентов с гемобластозами, а также в связи с низкой частотой выявления возбудителя при микологическом исследовании биоптата. При этом ХДК отличается высокой летальностью и высокой частотой рецидивов при последующей цитостатической терапии. Поэтому лечение показано не только при "доказанном", но и при "вероятном" ХДК.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- МРТ, КТ или УЗИ брюшной полости.
- Эндоскопическая или чрезкожная биопсия очагов поражения в печени и селезенке с микологическим исследованием биоптата.
- Определение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови.
- Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.
- Повторные посевы крови; микологическое исследование других биосубстратов при наличии признаков локальной инфекции.
- Обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

Критерии диагностики

"Вероятный" ХДК (у пациентов с факторами риска): персистирующая лихорадка после завершения периода нейтропении в сочетании с характерными УЗИ, КТ или МРТ признаками поражения печени и/или селезенки.

"Доказанный" ХДК: вышеуказанное в сочетании с высевом Candida spp. из крови до появления признаков поражения печени и/или селезенки, или с выявлением возбудителя при гистологическом исследовании и/или посеве биопсийного материала из очагов поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Важными условиями успешного лечения являются **длительное (3—6 месяцев) применение** антимикотиков, а также противогрибковая профилактика рецидива после достижения ремиссии:

Амфотерицин В по 0,6—0,7 мг/кг/сут 1—3 нед, затем флуконазол по 6 мг/кг/сут 3—6 мес;

Амфотерицин В по 0,6—0,7 мг/кг/сут 3—6 мес;

Флуконазол по 6 мг/кг/сут 3—6 мес.

В период каждого последующего курса цитостатической или иммуносупрессивной терапии проводится обязательная профилактика рецидива:

Флуконазол по 6 мг/кг/сут или амфотерицин В по 0,6—0,7 мг/кг/сут.

Кандидозный менингит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Клинические признаки и симптомы

Клинические признаки и симптомы кандидозного менингита встречаются преимущественно у недоношенных и маловесных детей с факторами риска развития кандидоза, у пациентов с вентрикуло-перитонеальными шунтами, инъекционных наркоманов и пр. Течение обычно затяжное; преобладают признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома; очаговая симптоматика появляется позже, в ликворе выявляется умеренный плеоцитоз смешанного характера, белково-клеточная диссоциация.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- МРТ или КТ головного мозга.
- Люмбальная пункция с определением давления СМЖ.
- Общеклинический и биохимический анализы СМЖ.
- Микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения с окраской тушью, альциановым синим.
- Посев СМЖ, крови, мочи, материала из очагов поражения.
- Обязательная идентификация вида выявленного возбудителя.
- Для исключения криптококкового менингита определение антигена *Cryptococcus neoformans* в СМЖ или крови тестом латекс-агглютинации или тестом ELISA;
- Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Критерии диагностики

Изменения в общеклиническом и/или биохимическом анализе СМЖ, подтверждающие воспаление, в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии и/или посеве цереброспинальной жидкости.

Общие принципы фармакотерапии

Продолжительность применения антимикотиков — не менее четырех недель после исчезновения всех признаков инфекции. Обязательным условием лечения являются удаление катетеров, шунтов и т. п. и коррекция внутричерепного давления.

ЛС выбора (схемы лечения):

Амфотерицин В по 0,7—1,0 мг/кг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В липосомальный по 3—5 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг на первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально

по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

После стабилизации состояния пациента и при выявлении чувствительного возбудителя:

Флуконазол по 6—12 мг/кг/сут.

Кандидозная пневмония

Указатель описаний ЛС

Полиены
Амфотерицин В 723

Классификация

Кандидозная пневмония может быть **первичной**, например, образовавшейся при аспирации возбудителя в легкие, или **вторичной**, возникшей в результате гематогенной диссеминации грибов из другого источника.

Клинические признаки и симптомы

Неотличимы от признаков и симптомов тяжелой пневмонии другой этиологии. Предположение о микотической (кандидозной) пневмонии обычно возникает при неэффективности адекватной антимикробной терапии. Для постановки диагноза необходимо выявление *Candida spp*. при исследовании стерильных в норме биосубстратов. Обнаружение *Candida spp*. при микроскопии, посеве мокроты или бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) не является признаком кандидозной пневмонии, а обычно свидетельствует лишь о поверхностной колонизации дыхательного тракта или ротовой полости.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- КТ или рентгенография легких.
- Биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая).
- Микроскопия биопсийного материала с обработкой калькофлюором белым.
- Посев крови, биопсийного материала.
- Обязательная идентификация вида выявленного возбудителя.
- Гистологическое исследование биопсийного материала.
- Микроскопия и посев БАЛ и мокроты для определения степени поверхностной колонизации *Candida spp*.
- Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Критерии диагностики

- Выявление *Candida spp*. при гистологическом исследовании и/или посеве биоптата легкого.
- Кандидемия и ОДК в сочетании с КТ или рентгенографическими признаками инвазивного микоза легких.

Общие принципы фармакотерапии

Первичная кандидозная пневмония:

Амфотерицин В по 0,6—1,0 мг/кг/сут не менее двух нед после исчезновения клинических и рентгенологических признаков инфекции, эрадикации возбудителя.

Вторичная пневмония вследствие гематогенной диссеминации:

Схема лечения аналогична схеме лечения ОДК (См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Кандидозный остеомиелит и кандидозный артрит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Противогрибковые ЛС разных групп
Каспофунгин*

Клинические признаки и симптомы

Клинические признаки и симптомы кандидозного остеомиелита и кандидозного артрита не имеют типичных черт, за исключением торпидности течения и отсутствия эффекта от проводимой антимикробной терапии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- МРТ, КТ или рентгенография.
- Биопсия или получение аспирата из очага поражения.
- Микроскопия и посев аспирата или биопсийного материала.
- Гистологическое исследование биопсийного материала.
- Повторные посевы крови на среду Сабуро два раза в сутки не менее двух дней.
- Обязательная идентификация вида выявленного возбудителя.
- Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики

Остеомиелит: рентгенологические или КТ признаки остеомиелита в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии и/или посеве аспирата или биопсийного материала.

Артрит: клинические и рентгенологические или эндоскопические признаки артрита в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии и/или посеве аспирата или биопсийного материала.

Общие принципы фармакотерапии

Внутрисуставное введение амфотерицина В не рекомендуется. Обязательными являются хирургическое удаление пораженных тканей, удаление протеза, адекватное дренирование пораженного сустава.

Амфотерицин В 0,5—1,0 мг/кг/сут 2—3 нед, затем флуконазол по 6 мг/кг/сут 6—12 мес;

Амфотерицин В 0,5—1,0 мг/кг/сут 6—10 нед.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем 4 мг/кг или перорально 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);

Каспофунгин 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут;

Флуконазол 6 мг/кг/сут 6—12 мес.

Кандидозный перитонит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Противогрибковые ЛС разных групп
Каспофунгин*

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления не имеют типичных черт, за исключением отсутствия эффекта от антимикробной терапии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Микроскопия и посев перитонеальной жидкости, интраоперационного материала.
- Повторные посевы крови на среду Сабуро два раза в сутки не менее двух дней.
- Обязательная идентификация вида выявленного возбудителя.
- Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Критерии диагностики

Клинические, эндоскопические признаки перитонита в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии и/или посеве перитонеальной жидкости, интраоперационного материала.

Общие принципы фармакотерапии

Интраперитонеальное введение амфотерицина В не рекомендуется в связи с высокой вероятностью развития химического перитонита. Обязательно хирургическое лечение с дренированием брюшной полости, удаление катетера для перитонеального диализа.

Амфотерицин В 0,6—1,0 мг/кг/сут 2—4 нед;
Амфотерицин В липосомальный
по 3—5 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем 4 мг/кг

или перорально

200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут;
Флуконазол 6 мг/кг/сут 2—4 нед.

Кандидозный эндокардит, перикардит и флебит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Противогрибковые ЛС разных групп
Каспофунгин*

Клинические признаки и симптомы

Имеется сходство между клиническими признаками и симптомами **кандидозного эндокардита** и **эндокардита бактериальной этиологии**. Появляются:

- аускультативная картина поражения клапанов;
- нарастающая сердечная недостаточность:
- лихорадка, резистентная к антибиотикам;
- при ЭхоКГ — признаки бородавчатого эндокардита.

Перикардит и **флебит** встречаются редко, не имеют клинических особенностей, за исключением отсутствия эффекта от проводимой антимикробной терапии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Повторные посевы крови на среду Сабуро два раза в сутки не менее трех дней.
- Посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера.
- Микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации.
- Выявление очагов поражения (КТ или рентгенография органов грудной полости, ЭхоКГ, допплерография сосудов).
- Офтальмоскопия с расширением зрачка.
- Биопсия очагов поражения.
- Микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала.
- Обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.
- Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Критерии диагностики

Клинические и инструментальные (ЭхоКГ и пр.) признаки эндокардита, перикардита или флебита в сочетании с выявлением *Candida spp.* при посеве крови, перикардиальной жидкости или при гистологическом исследовании и посеве биоптата.

Общие принципы фармакотерапии

Амфотерицин В 1,0—1,5 мг/кг/сут не менее 6 нед после хирургического лечения;
Амфотерицин В липосомальный 3—5 мг/кг/сут 2—6 мес.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально

по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);

Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут;

Флуконазол 10—12 мг/кг/сут 2—6 мес.

Необходимы: раннее хирургическое удаление инфицированных клапанов сердца, резекция пораженных участков периферических вен и перикарда. При невозможности удаления пораженных клапанов необходима пожизненная профилактика рецидива флуконазолом по 3 мг/кг/сут. После завершения лечения показано наблюдение за пациентами, как минимум, в течение одного года.

Кандидозный ретинит, эндофтальмит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Противогрибковые ЛС разных групп
Каспофунгин*

Клинические признаки и симптомы

Ухудшение зрения, боль в глазу. При осмотре глазного дна обнаруживаются бело-желтые очаги на сетчатке с нечеткими краями, диффузное помутнение стекловидного тела.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Офтальмоскопия с расширением зрачка.
- Биопсия.
- Микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала.
- Повторный посев крови на среду Сабуро два раза в сутки не менее двух дней.
- Обязательная идентификация вида выявленных возбудителей.
- Обследование пациента для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации (См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Критерии диагностики

Клинические и офтальмоскопические признаки ретинита, эндофтальмита в сочетании с выявлением *Candida spp.* из глаза (стекловидное тело), крови или других очагов диссеминации.

Общие принципы фармакотерапии

Амфотерицин В 0,8—1,0 мг/кг/сут 6—12 нед;
Амфотерицин В липосомальный 3—5 мг/кг/сут 2—6 мес.

Каждые 12 ч:
Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут;
Флуконазол 6—12 мг/кг/сут 6—12 нед.

Эффективность введения противогрибковых ЛС внутрь стекловидного тела не определена. Может быть эффективно хирургическое лечение.

Кандидоз полости рта

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Клотримазол 793
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Антисептики и раневые покрытия
Гексетидин

Полиены
Амфотерицин В 723
Натамицин 828
Нистатин 834

Противогрибковые ЛС разных групп
Леворин

Классификация

По **локализации** выделяют хейлит, глоссит, стоматит, гингивит, тонзиллит и фарингит. **Клинико-морфологические** варианты: псевдомембранозный (налеты белого цвета, творожистого вида, снимающиеся с обнажением ярко-красного основания, иногда с кровоточащей поверхностью), эритематозный (эритема с гладкой "лакированной" поверхностью, болезненность, жжение, сухость в полости рта), гиперпластический (белые пятна и бляшки, трудно отделяемые от подлежащего эпителия), эрозивно-язвенный.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия соскоба с языка и отделяемого слизистой щек, миндалин и десен.

Посев отделяемого слизистой щек, миндалин и десен.

Критерии диагностики

Клинические признаки в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и/или посеве материала из пораженных участков слизистых оболочек.

Общие принципы фармакотерапии

Острый кандидоз полости рта:

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь 3—14 сут:

Флуконазол 100 мг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

7—14 сут:

Амфотерицин В суспензия 100 мг/мл по 1 мл 4 р/сут;

Клотримазола р-р 1% по 1 мл 4 р/сут;

Леворина суспензия 20 000 ЕД/мл по 10—20 мл 3—4 р/сут;

Натамицина суспензия 2,5% по 1 мл 4—6 р/сут;

Нистатина суспензия 100 000 ЕД/мл по 5—10 мл 4 р/сут.

Местно 7—14 сут:

Гексетидин (раствор 0,1%, спрей 0,2%).

При неэффективности лечения стандартными дозами флуконазола:

Внутрь 3—14 сут:

Итраконазол 200—400 мг/сут;

Флуконазол 200 мг/сут.

Местно:

Амфотерицин В 200—400мг/сут;

Натамицин 200—400мг/сут;

Нистатин 200—400мг/сут.

При резистентном к другим антимикотикам кандидозе:

В/в 3—7 сут:

Амфотерицин В по 0,3 мг/кг/сут.

Антимикотики используют на фоне устранения или снижения выраженности факторов риска, например, коррекции нейтропении, тщательной дезинфекции зубных протезов и пр.

Часто повторяющиеся или осложненные рецидивы:

При обострении назначают азольные антимикотики внутрь или местно в течение 7—14 суток с учетом вида и чувствительности к антимикотикам. Необходимо устранение или снижение выраженности факторов риска.

После достижения ремиссии проводится противорецидивная терапия системными антимикотиками или ЛС для местного применения.

Кандидоз пищевода

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Клотримазол 793
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Патогенез, клинические признаки и симптомы

Обычно это заболевание развивается у пациентов с сахарным диабетом, злокачественными опухолями, на фоне длительного приема антимикробных ЛС, а также у пациентов с иммунодефицитом и нейтропенией. Кандидоз пищевода может осложниться его сужением, кровотечением, перфорацией. У пациентов с выраженным иммунодефицитом кандидоз пищевода может быть источником диссеминированной инфекции.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Эндоскопия, биопсия пораженных участков.
- Микроскопия биоптатов, мазков-отпечатков с пораженных участков слизистых оболочек.
- Посев биоптатов.
- Гистологическое исследование биоптатов.
- При высоком риске развития ОДК (наличие факторов риска, клинических признаков) рекомендуется дополнительное обследование (см. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Критерии диагностики

Выявление характерных изменений при эндоскопии в сочетании с выявлением мицелия, псевдомицелия, почкующихся клеток *Candida spp.* в окрашенных мазках и/или признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале или выделение возбудителя при посеве биопсийного материала.

Общие принципы фармакотерапии

Используются системные противогрибковые ЛС; применение невсасывающихся антимикотиков (нистатин, натамицин, леворин) обычно неэффективно.

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в 2—4 нед:

Флуконазол по 100—200 мг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 2—4 нед:

Итраконазол по 200—400 мг/сут;
Кетоконазол по 200—400 мг/сут;
Флуконазол по 100—200 мг/сут.

При кандидозе, рефрактерном к другим антимикотикам:

В/в 2—4 нед:

Амфотерицин В по 0,3—0,7 мг/кг/сут.

Кандидоз кожи

Указатель описаний ЛС

Азолы
Бифоназол 735
Микоспор *823*
Изоконазол 766
Кетоконазол
Клотримазол 793
Миконазол 821
Оксиназол*
Флуконазол 905
Дифлюкан *753*
Медофлюкон *813*
Микомакс *820*
Флукозан *905*
Эконазол 960

Аллиламины
Нафтифин
Экзодерил *959*

Полиены
Амфотерицин В 723
Натамицин 828
Нистатин 834

Противогрибковые ЛС разных групп
Циклопирокс 948

Клинические признаки и симптомы

Чаще развивается **интертригинозный дерматит** (кандидоз крупных складок), у детей раннего возраста — **пеленочный дерматит**. Характерно наличие сливающихся, эритематозных, отечных участков с мелкими везикулами и пустулами. Они быстро вскрываются с образованием эрозий, сливаются в крупные очаги с четко контурированными фестончатыми краями и подрытым эпидермальным венчиком.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия и посев материала с поверхности пораженных участков кожи.

Критерии диагностики

Клинические признаки микотического поражения кожи в сочетании с выявлением мицелия, псевдомицелия или почкующихся клеток *Candida spp.* при микроскопии кожных чешуек и/или выделение *Candida spp.* при посеве материала с пораженных участков кожи (при отсутствии дерматомицетов).

Общие принципы фармакотерапии

Лечение проводится на фоне устранения или снижения выраженности факторов риска, гигиенических мероприятий.

ЛС выбора (схемы лечения):

Местно 7—14 сут:
Амфотерицин В;
Бифоназол;
Изоконазол;
Кетоконазол;
Клотримазол;
Миконазол;
Нистатин;
Натамицин;
Нафтифин;
Оксиназол;
Циклопирокс;
Эконазол.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь:
Кетоконазол по 400 мг/сут 7—14 сут;
Флуконазол по 150 мг 1 р/нед 14 сут.

Кандидозная паронихия

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Кетоконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Клинические признаки и симптомы

Эритематозное воспаление основания ногтя с эпизодическим отделением гноя.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия и посев отделяемого из-под ногтевого валика.

Определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам показано при рецидивирующем течении или резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Критерии диагностики

Клинические признаки паронихии в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) и/или посеве отделяемого из-под ногтевого валика.

Общие принципы фармакотерапии

Лечение проводится на фоне дренирования и обработки очага поражения антисептиками.

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол по 150 мг 1 р/нед 2—4 нед.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Итраконазол по 200 мг/сут 1—2 нед;
Кетоконазол по 200—400 мг/сут 2 нед.

Кандидозный онихомикоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Клинические признаки и симптомы

Помутнение и потускнение ногтевой пластинки. Она становится ломкой, крошится, приобретает желтовато-коричневый или бурый цвет, утолщается.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия и посев материала с пораженного ногтя.

Определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам показано при рецидивирующем течении или резистентности к стандартной антимикотической терапии.

Критерии диагностики

Клинические признаки онихомикоза в сочетании с выявлением псевдомицелия, почкующихся клеток *Candida spp.* при микроскопии соскоба с пораженного ногтя и/или выделение возбудителя при посеве материала с пораженных участков ногтя (при отсутствии дерматомицетов).

Общие принципы фармакотерапии

Для лечения используются системные противогрибковые ЛС; применение ЛС для наружного применения обычно неэффективно.

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол по 150 мг 1 р/нед 3—6 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Итраконазол по 400 мг/сут 1 нед, затем 1—2 повторных курса через 3 нед.

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Этиология

Возбудителем кандидоза почти всегда является *C. albicans*.

Клинические признаки и симптомы

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (ХККС) — группа сходных синдромов, для которых характерен тяжелый, рецидивирующий, распространенный поверхностный кандидоз. При ХККС часто выявляются различные нарушения Т-клеточного иммунитета и эндокринологические расстройства (гипопаратиреоз, недостаточность коры надпочечников, аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа и пр.). Как правило, поражаются кожа, ногти и слизистые оболочки ротовой полости и пищевода. Гематогенная диссеминация с поражением внутренних органов нехарактерна.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Выявление очагов поражения (в том числе фиброэзофагогастроскопия).

Микроскопия и посев материала с пораженных участков слизистых оболочек, мокроты, БАЛ, кожи и ее придатков.

Определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам.

Эндокринологическое обследование.

УЗИ печени, определение концентрации билирубина, АсАТ, АлАТ, ЛДГ, α-ГТП в сыворотке крови.

Иммунологическое обследование.

Обследование родителей, кровных родственников.

Критерии диагностики

- Лабораторно подтвержденный рецидивирующий кандидоз слизистых оболочек, кожи и ее придатков.
- Начало заболевания в детском возрасте.

Общие принципы фармакотерапии

Необходимы длительное повторное применение антимикотиков и коррекция иммунного дефекта. Использование противогрибковых ЛС для наружного применения обычно неэффективно.

ЛС выбора (схемы лечения):
Ежедневно 2—6 мес:
Флуконазол по 3 мг/кг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Ежедневно 2—6 мес:
Итраконазол по 3—6 мг/кг/сут.

Кандидозный вульвовагинит

Указатель описаний ЛС

Азолы
Бифоназол 735
Микоспор *823*
Бутаконазол*
Изоконазол 766
Итраконазол 773
Ирунин *771*
Кетоконазол
Клотримазол 793
Миконазол 821
Оксиназол*
Омоконазол
Флуконазол 905
Дифлюкан *753*
Медофлюкон *813*
Микомакс *820*
Флукозан *905*
Эконазол 960

Аллиламины
Нафтифин
Экзодерил *959*

Полиены
Амфотерицин В 723
Натамицин 828
Нистатин 834

Противогрибковые ЛС разных групп
Циклопирокс 948
Леворин

Классификация

Выделяют **острый** и **хронический рецидивирующий** кандидозный вульвовагинит.

Клинические признаки и симптомы

Отечность и гиперемия слизистой сочетаются с наличием серовато-белых или творожистых наслоений.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

- Микроскопия и посев материала с пораженных участков слизистых оболочек.
- pH-метрия вагинального содержимого (если pH ≥ 4,5, рекомендуется обследование для исключения ИППП).

Критерии диагностики

Острый кандидозный вульвовагинит: клинические признаки вульвовагинита в сочетании с выявлением *Candida spp.* при микроскопии (псевдомицелий или почкующиеся клетки) или посеве материала с пораженных участков слизистых оболочек.

Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: не менее четырех обострений кандидозного вульвовагинита в течение одного года.

Общие принципы фармакотерапии

Лечение проводится на фоне устранения или снижения выраженности факторов риска.

Острый кандидозный вульвовагинит и хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит в период обострения

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол 150 мг однократно.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь однократно:

Итраконазол 400 мг/сут.

Внутрь 3 сут:

Итраконазол по 200 мг/сут.

Внутрь 5—10 сут:

Кетоконазол 400 мг/сут.

Интравагинально 7—14 сут:

Бутаконазол;

Изоконазол;
Клотримазол;
Миконазол;
Натамицин;
Нистатин;
Омоконазол;
Эконазол.

Если вульвовагинит обусловлен *C. glabrata*, *C. krusei* и другими видами грибов, малочувствительными к азольным антимикотикам, показаны полиеновые ЛС местного действия:

Натамицин;
Нистатин.

Профилактика рецидива проводится в течение шести месяцев после купирования обострения.

ЛС выбора (схемы лечения):

Перорально 1 р/нед:

Флуконазол по 150 мг.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Итраконазол по 100 мг через сутки;
Кетоконазол по 100 мг ежедневно.

В комбинации с ежедневным использованием противогрибковых ЛС местного действия:

Амфотерицин B;
Бифоназол;
Изоконазол;
Кетоконазол;
Клотримазол;
Миконазол;
Натамицин;
Нафтифин;
Нистатин;
Оксиназол;
Циклопирокс;
Эконазол.

Острый кандидозный вульвовагинит у беременных

Схема для применения на любом сроке беременности:

Внутрь 7—14 сут:

Леворин;
Натамицин;
Нистатин.

Схема для применения со II триместра беременности:

Внутрь 7—14 сут:

Бутаконазол;
Изоконазол;
Клотримазол;
Миконазол;
Омоконазол;
Эконазол.

Кандидоз мочевыводящих путей

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Клинические признаки и симптомы

Варьируют от бессимптомной кандидурии до острой обструкции мочевыводящих путей мицелием гриба. Специфические клинические признаки отсутствуют, за исключением рефрактерности к адекватной антимикробной терапии.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Повторные (не менее двух) микроскопические исследования и посев правильно собранной мочи.

КТ или УЗИ почек (по показаниям).

Цистоскопия (по показаниям).

Определение вида возбудителя и его чувствительности к антимикотикам показано при рецидивирующем течении и/или резистентности к стандартной антимикотической терапии.

При высоком риске развития ОДК (наличие факторов риска, клинических признаков) рекомендуется дополнительное обследование (см. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Критерии диагностики

Кандидурия, т.е. выявление *Candida spp.* при повторных (не менее двух) микологических исследованиях правильно собранной мочи в сочетании с клиническими признаками инфекции мочевыводящих путей.

Кандидурия без клинических признаков инфекции мочевыводящих путей у пациента с высоким риском ОДК (после трансплантации почки, перед урологическими манипуляциями, при выраженной нейтропении, а также у новорожденных с массой тела менее 1500 г).

Общие принципы фармакотерапии

Применение антимикотиков показано только при наличии клинических признаков инфекции или высоком риске развития инвазивного кандидоза. Важным условием успешного лечения является устранение факторов риска (удаление или замена мочевых катетеров и пр.).

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол по 3 мг/кг/сут 7—14 сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

При рефрактерности к лечению флуконазолом:

Амфотерицин В по 0,3—1,0 мг/кг/сут 1—7 сут.

Промывание мочевого пузыря амфотерицином В (50—200 мкг/мл) обычно сопровождается временным прекращением кандидурии, однако этот метод лечения неэффективен при поражении вышележащих отделов мочевыделительной системы.

Бессимптомная кандидурия у пациентов без факторов риска развития острого диссеминированного кандидоза

Применение антимикотиков не рекомендуется. Показано устранение или снижение факторов риска (удаление или замена мочевого катетера, оптимизация антимикробной терапии, коррекция сахарного диабета и т.д.).

Инвазивный аспергиллез

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Итраконазол 773
Ирунин 771

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Противогрибковые ЛС разных групп
Каспофунгин*

Этиология

Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза являются *A. fumigatus* (≈ 90% случаев), *A. flavus* (≈ 10%) и *A. niger* (≈ 2%).

Факторы риска:
Длительный агранулоцитоз, обусловленный цитостатической терапией или гематологическим заболеванием, а также длительное применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров.

Клинические признаки и симптомы

При инвазивном аспергиллезе у 90% пациентов первично поражаются легкие, у 5—10% — придаточные пазухи носа. Вследствие гематогенной диссеминации могут поражаться любые органы, наиболее часто — головной мозг (7—20%), органы зрения, почки, кожа. Летальность без лечения достигает 100%, при проведении лечения — около 50%.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

КТ или рентгенография легких, придаточных пазух носа.

При наличии неврологической симптоматики — МРТ или КТ головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации).

Бронхоскопия БАЛ, биопсия очагов поражения.

Микроскопия БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.

Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови.

Критерии диагностики
КТ, МРТ или рентгенографические признаки инвазивного микоза в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения или выявлением антигена *Aspergillus.*

Общие принципы фармакотерапии

ЛС выбора для лечения инвазивного аспергиллеза являются амфотерицин В и вориконазол. Итраконазол обычно назначается после стабилизации состояния пациента, амфотерицин В липосомальный — при наличии показаний (см. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Противогрибковую терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении.

Инвазивный аспергиллез легких, придаточных пазух носа

ЛС выбора (схемы лечения):

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,0—4,0 г;

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут до стабилизации состояния пациента, затем итраконазол по 400 мг/сут 2—6 мес;

Амфотерицин В липосомальный по 3—5 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально

по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг)

или

400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

У клинически стабильных пациентов:

Итраконазол по 600 мг/сут 4 сут, затем по 400 мг/сут 2—6 мес

При неэффективности или непереносимости перечисленных антимикотиков:

Каспофунгин по 70 мг в первые сут, затем по 50 мг/сут.

Показано также хирургическое удаление пораженных тканей.

Инвазивный аспергиллез головного мозга

Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально

по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг)

или

400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Показано также хирургическое удаление пораженных тканей.

Профилактика

Важными условиями снижения летальности от инвазивного аспергиллеза являются противогрибковая профилактика рецидива и эмпирическая противогрибковая терапия. Эффективность первичной противогрибковой профилактики не доказана.

Профилактика рецидива проводится после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии:

Амфотерицин В по 1,0 мг/кг через сут с начала до завершения периода нейтропении (> $1{,}0 \times 10^9$/л);

Итраконазол по 400 мг/сут с начала цитостатической химиотерапии до завершения периода нейтропении (> $1{,}0 \times 10^9$/л);

Гранулоцитарный или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы с начала до завершения периода нейтропении (> $1{,}0 \times 10^9$/л).

Показано также хирургическое удаление одиночных очагов поражения.

Эмпирическая противогрибковая терапия

Она проводится при лихорадке неясной этиологии, резистентной к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия, продолжительностью более 4—6 суток у пациента с агранулоцитозом (нейтрофилы < $0{,}5 \times 10^9$/л):

Амфотерицин В по 0,6—0,7 мг/кг/сут.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально

по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);

Амфотерицин В липосомальный по 1—3 мг/кг/сут.

Эмпирическая противогрибковая терапия может быть прекращена через семь дней после нормализации температуры тела, а также при завершении периода нейтропении (> $1{,}0 \times 10^9$/л).

Хронический некротизирующий аспергиллез легких

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Итраконазол 773
Ирунин 771

Полиены
Амфотерицин В 723

Клинические признаки и симптомы

Это заболевание развивается преимущественно у пациентов с нарушениями Т-клеточного иммунитета. Выраженность и течение заболевания зависят от выраженности иммуносупрессии. Наиболее часто хронический некротизирующий аспергиллез протекает с периодическими обострениями и прогрессирующим нарушением функции легких вследствие развития фиброза.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

См. статью "Инвазивный аспергиллез".

Критерии диагностики

Сочетание указанных признаков:

- КТ или рентгенографические признаки хронического некротизирующего аспергиллеза легких;
- характерные изменения при бронхоскопии;
- выявление мицелия *Aspergillus spp.* в окрашенных мазках, и/или признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus spp.* при посеве БАЛ, биопсийного материала.

Общие принципы фармакотерапии

ЛС выбора (схемы лечения):

Итраконазол по 200—400 мг/сут 3—6 мес с повторными курсами лечения в дальнейшем.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В в/в по 0,6—1,0 мг/кг до суммарной дозы 1,5—2,5 г с повторными курсами лечения в дальнейшем.

Каждые 12 ч:

Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг

или перорально

по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Показаны также хирургическое удаление очагов поражения, коррекция иммунного дефекта.

Аспергиллома

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771

Полиены
Амфотерицин В 723

Клинические признаки и симптомы

Аспергиллома, или "грибной шар", представляет собой массу мицелия *Aspergillus spp.*, сапрофитирующих в ранее возникших полостях легких (например, вследствие туберкулеза, абсцедирующей пневмонии или саркоидоза). Заболевание протекает хронически с возможными спонтанными ремиссиями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

КТ или рентгенография легких.

Микроскопия и посев мокроты, БАЛ.

Определение антител к *Aspergillus* в сыворотке крови.

Общие принципы фармакотерапии

При бессимптомной аспергилломе показано наблюдение.

При развитии или высоком риске осложнений (повторное кровохарканье, легочное кровотечение, инвазивный рост при иммуносупрессии и пр.) рекомендуется хирургическое удаление аспергилломы с приемом в периоде удаления аспергилломы (5—10 суток) амфотерицина:

Амфотерицин В по 0,5—0,7 мг/кг/сут.

Альтернативные варианты лечения:

Амфотерицин В по 10—20 мг в 10—20 дистиллированной воды;

Итраконазол по 200 мг/сут 3 месяца.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин *771*

Другие ЛС
Преднизолон

Клинические признаки и симптомы

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) характеризуется развитием аллергической реакции на антигены *Aspergillus spp*. При АБЛА специфического инвазивного поражения тканей грибами не происходит. Повышенная частота развития АБЛА отмечена у пациентов с бронхиальной астмой и муковисцидозом. Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома (БОС) и/или эозинофильных пневмонитов. При длительном течении АБЛА формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз легких, дыхательная недостаточность.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Общий анализ крови с определением абсолютного количества эозинофилов.

Определение функции внешнего дыхания.

Рентгенография легких.

Микроскопия и посев мокроты или бронхолегочного лаважа (БЛЛ);

Определение общего IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;

Определение IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;

Кожная проба с антигеном *Aspergillus*.

Критерии диагностики

Наличие не менее шести из указанных признаков:

- БОС;
- эозинофилия ($> 0{,}4 \times 10^9$/л);
- "летучие" инфильтраты на рентгенограмме легких;
- проксимальные бронхоэктазы;
- увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови;
- выявление специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*.

Общие принципы фармакотерапии

Купирование и профилактика БОС и эозинофильных пневмонитов проводятся с помощью глюкокортикостероидов. Применение антимикотиков (итраконазол) позволяет уменьшить дозу и длительность применения глюкокортикостероидов.

ЛС выбора (схемы лечения):
Итраконазол по 200—400 мг/сут 2—4 мес после купирования БОС;
Преднизолон по 0,5 мг/кг/сут до купирования БОС и исчезновения инфильтративных изменений в легких при рентгенографии, затем снижение дозы и прием ЛС через день 3—6 мес.

Криптококкоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Этиология

Возбудителями криптококкоза являются дрожжевые грибы *Cryptococcus spp.*, в подавляющем большинстве случаев *C. neoformans.*

Факторы риска:
Выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные СПИДом, лимфомой, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным лейкозом, реакцией "трансплантат против хозяина" при трансплантации органов и тканей, а также длительным применением глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее распространенными клиническими вариантами криптококкоза являются **пневмония** (заражение обычно происходит ингаляционным путем) и **менингит**. Клинические проявления **криптококковой пневмонии** неспецифичны, ее диагностируют редко, преимущественно у ВИЧ-инфицированных пациентов. Для **криптококкового менингита** характерно подострое прогрессирующее течение. Без лечения летальность при криптококковом менингите достигает 100%; при адекватной терапии у 80—90% пациентов может быть достигнута ремиссия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Выявление первичного очага инфекции и очагов диссеминации, получение материала из очагов поражения (МРТ или КТ головного мозга, рентгенография легких и пр.).

Люмбальная пункция с определением давления СМЖ (при любом клиническом варианте криптококкоза).

Общеклинический и биохимический анализ СМЖ.

Микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения (окраска тушью, альциановым синим).

Посев СМЖ, крови, мочи, простатической жидкости, материала из очагов поражения.

Определение антигена *Cryptococcus spp.* в СМЖ и сыворотке крови (ложноположительные результаты теста возможны при инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.* и *Stomatococcus mucilaginosis*, наличии ревматоидного фактора и злокачественном новообразовании).

Рутинное определение антигена *Cryptococcus spp.* у ВИЧ-инфицированных пациентов без клинических признаков криптококкоза не рекомендуется.

Критерии диагностики

Менингит:

Выявление *Cryptococcus spp.* при микроскопии или посеве СМЖ или определение антигена *Cryptococcus spp.* в СМЖ.

Пневмония:

КТ или рентгенографические признаки микоза легких в сочетании с выявлением *Cryptococcus spp.* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или обнаружение антигена *Cryptococcus spp.* в сыворотке крови.

Криптококкоз другой локализации:

Клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *Cryptococcus spp.* при микологическом исследовании материала из очага поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяются состоянием пациента и локализацией процесса. Кроме ранней диагностики и противогрибковой терапии обязательными условиями успешного лечения криптококкового менингита являются снижение внутричерепного давления (повторные люмбальные пункции, шунтирование), противогрибковая профилактика рецидива, а также устранение или снижение выраженности факторов риска, например, высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) при СПИДе.

Криптококковая пневмония

Пациенты без иммунодефицита

Продолжительность лечения зависит от выраженности заболевания.

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол по 200—400 мг/сут 3—12 мес[1].

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В по 0,5—1,0 мг/кг/сут до суммарной дозы 1—2 г;

Итраконазол по 200—400 мг/сут 3—12 мес[1].

Иммунокомпрометированные пациенты

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол по 200—400 мг/сут пожизненно[1].

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Итраконазол по 200—400 мг/сут пожизненно[1].

Противогрибковая терапия может быть прекращена при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 100—200 кл/мкл).

Внелегочный, неменингеальный криптококкоз

Продолжительность лечения зависит от выраженности заболевания. Хирургическое лечение может быть показано при поражении костей, абсцессах головного мозга и пр.

ЛС выбора (схемы лечения):

Флуконазол по 200—400 мг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В по 0,3—0,6 мг/кг/сут;

Итраконазол по 200—400 мг/сут.

Криптококковый менингит

Пациенты без иммунодефицита

ЛС выбора (схемы лечения):

Амфотерицин В по 0,7—1,0 мг/кг/сут 2 нед, затем флуконазол по 400 мг/сут не менее 10 нед;

Амфотерицин В по 0,7—1,0 мг/кг/сут 6—10 нед.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В липосомальный по 3—6 мг/кг/сут 6—10 нед (при наличии показаний — см. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз").

Пациенты со СПИДом

ЛС выбора (схемы лечения):

Амфотерицин В по 0,7—1,0 мг/кг/сут 6—10 нед;

[1] Продолжительность лечения зависит от выраженности заболевания

Амфотерицин В по 0,7—1,0 мг/кг/сут 2 нед, затем флуконазол по 400 мг/сут не менее 10 нед;
Амфотерицин В липосомальный по 3—6 мг/кг/сут 2 нед, затем флуконазол по 400 мг/сут 10 нед;
Флуконазол по 400—800 мг/сут 10—12 нед.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амфотерицин В липосомальный по 3—6 мг/кг/сут 6—10 нед (при наличии показаний — См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз");
Итраконазол по 400 мг/сут 10—12 нед.

Профилактика

Рутинная первичная противогрибковая профилактика у ВИЧ-инфицированных пациентов не рекомендуется.

Профилактика рецидива проводится пожизненно после достижения ремиссии. Она может быть отменена при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 100—200 кл/мкл) и возобновлена при снижении количества CD^{4+} Т-лимфоцитов < 100—200 кл/мкл.

ЛС выбора (схемы лечения):
Флуконазол по 3—6 мг/кг/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амфотерицин В по 1 мг/кг/сут 1—3 р/нед;
Итраконазол по 2—5 мг/кг/сут.

Зигомикозы

Указатель описаний ЛС

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Классификация

Выделяют следующие формы зигомикозов:
- риноцеребральную (≈ 50%);
- легочную (≈ 10%);
- с первичным поражением кожи и подкожной клетчатки (≈ 10%);
- диссеминированную (≈ 10%).

Этиология

Зигомикозы (мукормикозы) вызываются мицелиальными грибами *Rhizopus spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Mucor spp.*, *Cunninghammella spp.*, *Absidia spp.* и некоторыми реже встречающимися сходными возбудителями.

Факторы риска:
- декомпенсированный сахарный диабет;
- выраженная нейтропения;
- СПИД;
- длительное применение высоких доз глюкокортикостероидов;
- распространенные глубокие ожоги;
- длительное лечение дефероксамином.

Клинические признаки и симптомы

Инфицирование обычно происходит при вдыхании или травматической имплантации возбудителя. Возбудители зигомикозов могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией. Зигомикозы характеризуются очень быстро прогрессирующим течением и без лечения обычно заканчиваются летальным исходом в течение нескольких дней с момента появления клинических признаков.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

КТ или рентгенография легких.

МРТ, КТ или рентгенография придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга.

Микроскопия и посев материала из очагов поражения, отделяемого из придаточных пазух носа, мокроты, БАЛ, биопсийного материала.

Гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением возбудителей зигомикозов при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Возбудители мукормикозов малочувствительны к амфотерицину В, резистентны к азолам и эхинокандинам. Обязательными условиями успешного лечения мукормикозов являются ранняя диагностика, высокодозная противогрибковая терапия, устранение или снижение выраженности факторов риска (коррекция диабетического ацидоза, отмена цитостатиков и глюкокортикоидов и пр.) и активное хирургическое удаление пораженных тканей.

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут до суммарной дозы более 30—50 мг/кг;
Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5,0 мг/кг/сут .

Споротрихоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Противогрибковые ЛС разных групп
Калия йодид

Классификация

Выделяют следующие варианты заболевания:
- кожный;
- кожно-лимфатический;
- легочный;
- с поражением ЦНС;
- с поражением костей и суставов (остеомиелит, артрит);
- диссеминированный.

Этиология

Возбудителем споротрихоза является диморфный гриб *Sporothrix schenckii*. Инфицирование обычно происходит при травматической имплантации возбудителя, значительно реже при ингаляции.

Факторы риска:
- для кожного, кожно-лимфатического споротрихоза — травма;
- для системного споротрихоза — декомпенсированный сахарный диабет, алкоголизм и СПИД.

Клинические признаки и симптомы

При споротрихозе чаще всего поражаются кожа и подкожная клетчатка с возможным лимфатическим распространением процесса (≈ 70% случаев). Значительно реже у пациентов с факторами риска развиваются поражения легких, суставов и костей или диссеминированный споротрихоз с возможным поражением ЦНС.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия при окраске PAS-методом и посев отделяемого язв кожи, содержимого микроабсцессов, мокроты, биопсийного материала, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера.

Гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *S. schenckii* при микологическом исследовании материала из очага поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Выбор, доза и длительность применения антимикотика определяются локализацией процесса и состоянием иммунной системы пациента. Обычно требуется продолжительное, многомесячное применение антимикотиков.

Кожный, кожно-лимфатический споротрихоз

ЛС выбора (схемы лечения):

Итраконазол по 100—200 мг/сут 3—6 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Калия йодид концентрированный р-р (1 г KI на 1 мл воды) с повышением дозы от 5 до 40 капель 2 р/сут 2—4 мес;

Флуконазол по 400 мг/сут 3—6 мес.

Применяют также гипертермию на очаги поражения.

Легочный споротрихоз

Амфотерицин В по 0,8—1,0 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5—2,5 г, затем итраконазол по 400 мг/сут 3—6 мес.

При менее тяжелом течении заболевания:

Итраконазол по 400 мг/сут 3—6 мес.

Показано также хирургические лечение (лобэктомия).

Споротрихоз с поражением костей и суставов (остеомиелит, артрит)

ЛС выбора (схемы лечения):

Итраконазол по 200—400 мг/сут 12—16 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В по 0,5—0,7 мг/кг/сут, суммарная доза 1,5—2,5 г;

Флуконазол по 400—800 мг/сут 12—16 мес.

Показано также хирургические лечение.

Диссеминированный споротрихоз

ЛС выбора (схемы лечения):

Амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут, суммарная доза 2—3 г.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В липосомальный 3—5 мг/кг/сут (при наличии показаний — См. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз");

Итраконазол по 400—600 мг/сут 3—6 мес (при менее тяжелом заболевании).

Споротрихоз с поражением центральной нервной системы

ЛС выбора (схемы лечения):

Амфотерицин В по 1,0 мг/кг/сут, суммарная доза 2—3 г.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В липосомальный ≥ 5 мг/кг/сут (при наличии показаний — см. статью "Кандидемия и острый диссеминированный кандидоз");

Флуконазол по 800—1200 мг/сут.

Пациенты со СПИДом

Лечение проводится по указанной схеме; после достижения ремиссии микоза проводится пожизненная профилактика рецидива:

Итраконазол по 200 мг/сут.

Курс может быть отменен при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ.

Гиалогифомикозы

Указатель описаний ЛС

Азолы
Вориконазол
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный
Натамицин 828
Нистатин 834

Классификация

В зависимости от возбудителя выделяют:
- акремониоз;
- пециломикоз;
- псевдоаллешериоз;
- скопулариопсикоз;
- сцедоспориоз;
- триходермоз;
- узариоз.

Этиология

Гиалогифомикозы вызываются светлоокрашенными мицелиальными грибами *Acremonium spp.*, *Fusarium spp.*, *Paecilomyces spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium prolificans*, *Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichoderma longibrachiatum*.

Факторы риска:
Для локальных форм — травма, системных — гранулоцитопения, длительная катетеризация сосудов, выраженная иммуносупрессия.

Клинические признаки и симптомы

По клиническим и радиологическим признакам системные гиалогифомикозы сходны с инвазивным аспергиллезом. Системные гиалогифомикозы характеризуются очень высокой летальностью; важным условием ее снижения является купирование факторов риска.

Патогенез

Fusarium spp. (*F. solani*, *F. oxysporum* и др.) считаются вторыми по частоте возбудителями инвазивных мицелиальных микозов после *Aspergillus spp.* Грибы рода *Fusarium* вызывают поражения ногтей, кожи и подкожной клетчатки, роговицы глаза, придаточных пазух носа, легких, внутренних органов, а также диссеминированный фузариоз. Возбудитель может попадать в организм пациента ингаляционным путем через легкие или придаточные пазухи носа, через внутрисосудистый катетер или при нарушении целостности кожи, роговицы глаза и пр. *Fusarium spp.* ангиоинвазивны, могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией. Летальность при системном фузариозе составляет 52—70%, а при сохраняющемся агранулоцитозе — 100%.

Acremonium spp. (*A. falciforme, A. strictum* и др.) у иммунокомпетентных пациентов вызывают поражения роговицы глаза, кожи и подкожной клетчатки, а у пациентов с иммунодефицитом — фунгемию и поражение внутренних органов. Возбудитель может попадать в организм пациента ингаляционным путем через легкие или придаточные пазухи носа, через внутрисосудистый катетер или при нарушении целостности кожи, роговицы глаза и пр.

Paecilomyces spp. (*P. lilicinus*, *P. variotii* и пр.) у пациентов без иммунодефицита могут вызывать кератиты и поражения мягких тканей, у иммунокомпрометированных пациентов — поражения внутренних органов и диссеминированный процесс. Основными воротами инфекции являются респираторный тракт, внутрисосудистые катетеры и поврежденная кожа.

При развитии системного микоза, обусловленного *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum),* заражение обычно происходит ингаляционным путем. Псевдоллешериоз часто начинается как пневмония или синусит, но вследствие гематогенной диссеминации возможно поражение различных органов и тканей, в том числе ЦНС. У иммунокомпетентных пациентов *P. boydii* может быть причиной развития мицетомы (См. статью "Мицетома"). Заболевание отличается высокой летальностью (> 60% при проведении лечения).

При развитии воспалительного процесса, обусловленного *S. prolificans*, основными воротами инфекции являются легкие и внутрисосудистые катетеры, при гематогенной диссеминации возможно поражение различных органов.

Scopulariopsis brevicaulis у иммунокомпетентных пациентов иногда вызывают онихомикоз и локальную инфекцию подкожной клетчатки, а у пациентов с иммунодефицитом — поражение внутренних органов и диссеминированную инфекцию.

Trichoderma longibrachiatum у иммунокомпрометированных пациентов может вызывать поражение легких, мягких тканей, головного мозга и диссеминированную инфекцию.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Для идентификации возбудителей гиалогифомикозов необходимо их выделение при посеве материала из очага поражения или крови. В гистологических препаратах возбудителей гиалогифомикозов трудно дифференцировать с *Aspergillus spp.*, но, в отличие от инвазивного аспергиллеза, частота выявления *Fusarium spp.* при посеве крови пациентов с острым диссеминированным фузариозом составляет 40—60%. По показаниям проводят рентгенологическое обследование (КТ, МРТ и пр.).

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением возбудителя гиалогифомикозов при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови.

Фунгемия, однократное выделение возбудителя гиалогифомикозов при посеве крови, полученной у пациента в период подъема температуры тела > 38 °С, или наличие других признаков системной воспалительной реакции.

Общие принципы фармакотерапии

Возбудители гиалогифомикозов характеризуются низкой чувствительностью или резистентностью к антимикотикам, в том числе к амфотерицину В и итраконазолу. *Fusarium spp.* чувствителен к вориконазолу. Есть сообщение о чувствительности *S. prolificans* к комбинации итраконазола и тербинафина. При локализованных и системных вариантах инфекции рекомендуется комбинированное (хирургическое и антимикотическое) лечение на фоне своевременного устранения факторов риска.

Поражение кожи и подкожной клетчатки

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут;
Амфотерицин В липосомальный по 1—3 мг/кг/сут;
Итраконазол по 400—600 мг/сут.

Поражение роговицы глаза

Местно:
Амфотерицин В р-р;
Натамицин р-р;
Нистатин р-р.
При неэффективности местного применения антимикотиков
Внутрь:
Амфотерицин В по 0,3—0,5 мг/кг/сут;
Итраконазол по 200—400 мг/сут.

Системный акремониоз

Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут.

Системный пециломикоз

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут;
Амфотерицин В липосомальный по 3—5 мг/кг/сут;
Итраконазол по 400—600 мг/сут (только для P. variotii).

Системный псевдоллешериоз

Каждые 12 ч:
Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг
или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг);
Итраконазол по 400—600 мг/сут;
Флуконазол по 800—1200 мг/сут.

Системный фузариоз

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут;
Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут.
Каждые 12 ч:
Вориконазол в/в 6 мг/кг в первые сут, затем по 4 мг/кг
или перорально
по 200 мг/сут (масса тела < 40 кг) или 400 мг/сут (масса тела > 40 кг).

Системный микоз, обусловленный S. prolificans

Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут.

Системный микоз, обусловленный S. brevicaulis

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут;
Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут.

Системный микоз, обусловленный T. longibrachiatum

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут;
Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут.

Феогифомикозы

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный
Натамицин 828
Нистатин 834

Этиология

Возбудителями заболевания являются мицелиальные грибы *Alternaria spp., Bipolaris spicifera, Cladophialophora bantiana, Cladophialophora carrionii, Curvularia spp., Exophiala dermatitidis* и др. Отличительной особенностью данных грибов является наличие меланиноподобных пигментов в клеточной стенке, окрашивающих мицелий в темный цвет.

Факторы риска:

- для локальных форм — травма;
- для системных форм — гранулоцитопения, длительная катетеризация сосудов, выраженная иммуносупрессия.

Клинические признаки и симптомы

У иммунокомпетентных пациентов феогифомицеты вызывают поражения роговицы (кератиты), ногтей, а также кожи и подкожной клетчатки, обычно после травматической имплантации возбудителя. Наиболее распространенными клиническими вариантами феогифомикозов у иммунокомпрометированных пациентов являются поражения легких, придаточных пазух носа, а также диссеминированные инфекции с формированием абсцессов головного мозга.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Выявление очагов поражения (рентгенография или КТ легких, придаточных пазух носа; МРТ или КТ головного мозга).

Получение материала из очагов поражения (биоптаты, отделяемое свищей, цереброспинальная жидкость).

Микроскопия материала из очагов поражения, обнаружение темнопигментированных тканевых форм.

Посев СМЖ, аспирата из придаточных пазух носа, мокроты, БАЛ, биоптатов на питательные среды.

Гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением возбудителя феогифомикозов при микологическом исследовании материала из очагов поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Некоторые возбудители феогифомикозов, например, *B. spicifera*, характеризуются низкой чувствительностью к амфотерицину B. Рекомендуется комбинированное (хирургическое и антимикотическое) лечение, устранение факторов риска.

Поражение роговицы глаза

Местно:

Амфотерицин B р-р;
Натамицин р-р;
Нистатин р-р.

Поражение кожи и подкожной клетчатки

Внутрь 3—6 мес:

Амфотерицин B по 0,3—0,5 мг/кг/сут;
Итраконазол по 200—400 мг/сут.

Пневмония, синусит

Внутрь не менее 6 мес:

Амфотерицин B по 1,0—1,5 мг/кг/сут — до суммарной дозы 30—40 мг/кг;
Амфотерицин B липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут;
Итраконазол по 400—800 мг/сут.

Поражение центральной нервной системы

Внутрь не менее 6 мес:

Амфотерицин B липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут;
Итраконазол по 400—800 мг/сут.

Редкие системные микозы, обусловленные дрожжевыми грибами

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723
Амфотерицин В липосомальный

Классификация

В зависимости от возбудителя выделяют:
- Т-трихоспороноз;
- бластошизомикоз;
- малассезиоз.

Этиология

Возбудителями заболеваний являются *Trichosporon spp.*, *Blastoschizomyces capitatus и Malassezia spp.*

Факторы риска:

- для трихоспороноза, бластошизомикоза — длительный агранулоцитоз;
- для малассезиоза — длительное парентеральное питание с применением липидных ЛС, продолжительная нейтропения.

Клинические признаки и симптомы

У иммунокомпетентных пациентов вышеперечисленные грибы могут вызывать поверхностное поражение кожи и волос. Обусловленные этими грибами системные микозы характеризуются высокой летальностью.

Патогенез

Trichosporon spp. у иммунокомпетентных пациентов вызывают белую пьедру — поражение дистальной части волос (*T. ovoides, T. inkin*), у иммунокомпрометированных пациентов — фунгемию, поражение внутренних органов, кожи и подкожной клетчатки, а также диссеминированную инфекцию (*T. asahii, T. mucoides*). Воротами инфекции обычно являются ЖКТ и внутрисосудистые катетеры, но возможен и ингаляционный путь заражения. При остром диссеминированном трихоспоронозе часто развиваются поражение кожи, хореоретинит, почечная недостаточность. У пациентов с длительным агранулоцитозом и выраженным мукозитом *Trichosporon spp.* могут вызывать хроническое поражение печени и селезенки, сходное с ХДК. Летальность при системном трихоспоронозе достигает 60—80%.

Blastoschizomyces capitatus у пациентов с продолжительной нейтропенией может вызывать инфекцию, сходную с системным трихоспоронозом, но с более частым поражением ЦНС. У пациентов с длительным агранулоцитозом и выраженным мукозитом *B. capitatus* могут вызывать хроническое поражение печени и селезенки, сходное с хроническим диссеминированным кандидозом.

Обитающие на коже *Malassezia furfur*, *M. pachydermatidis* и *M. sympodialis* у иммунокомпетентных пациентов вызывают отрубевидный лишай; при наличии факторов риска развивается системная инфекция. При системном малассезиозе наиболее часто поражаются легкие, нередко развивается тромбоцитопения; для этого заболевания характерна фунгемия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Возбудитель выявляется при микологическом исследовании материала из очагов поражения или крови. При бластошизомикозе возбудитель часто выделяется при посеве крови в период диссеминированной инфекции. Для выделения *Malassezia spp.* при посеве необходимо использовать питательные среды, содержащие липиды. Системный трихоспороноз может быть причиной ложноположительного теста для выявления криптококкового антигена. По показаниям проводят рентгенологическое исследование (КТ, МРТ и пр.).

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением возбудителя при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови.

Фунгемия, однократное выделение возбудителя при посеве крови, полученной у пациента в период подъема температуры тела > 38 °С, или наличие других признаков системной воспалительной реакции.

Общие принципы фармакотерапии

Trichosporon spp., *B. capitatus* и *Malassezia spp.* характеризуются низкой чувствительностью к антимикотикам, в том числе к амфотерицину В:

Внутрь:

Амфотерицин В по 1,0—1,5 мг/кг/сут;

Амфотерицин В липосомальный по ≥ 5 мг/кг/сут;

Флуконазол по 800—1200 мг/сут.

При выявлении системных микозов обязательно следует удалять внутрисосудистые катетеры. Важным условием успешного лечения является устранение факторов риска.

Пневмоцистоз

Указатель описаний ЛС

Диаминопиримидины
Триметоприм 794

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Противопротозойные ЛС разных групп
Дапсон
Пентамидин**
Примахин

Сульфаниламиды комбинированные с триметоприм
Ко-тримоксазол 794

Другие ЛС
Преднизолон

Этиология

Возбудителей пневмоцистоза — *Pneumocystis carinii* — длительное время относили к простейшим; в последние годы установлена их принадлежность к царству грибов.

Факторы риска:

СПИД, злокачественные новообразования, применение иммуносупрессоров.

Клинические признаки и симптомы

Пневмоцистная пневмония характеризуется лихорадкой, одышкой, сухим непродуктивным кашлем. Экстрапульмональные поражения при пневмоцистозе встречаются очень редко.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Рентгенография или КТ легких.

Бронхоскопия, биопсия очагов поражения.

Микроскопия БАЛ, мокроты, мазков—отпечатков биоптатов легкого с использованием флуоресцентных моноклональных антител к *P. carinii*.

Гистологическое исследование биопсийного материала.

Критерии диагностики

Рентгенографические или КТ признаки пневмонии в сочетании с выявлением *P. carinii* при микроскопии, гистологическом исследовании материала из очагов поражения.

Общие принципы фармакотерапии

ЛС выбора (схемы лечения):

В/в в 3—4 введения 14—21 сут (лучше 2—3 нед):

Ко-тримоксазол по 15—20 мг/кг/сут (расчет дозы по триметоприму).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Пентамидин по 4 мг/кг/сут 2—3 нед.

3 нед:

Примахин по 30 мг/сут + клиндамицин по 2400 мг/сут;

Триметоприм по 3—4 мг/кг 3—4 р/сут + дапсон по 100 мг/сут.

При тяжелой дыхательной недостаточности (pO_2 < 70 мм рт. ст.) к указанным схемам следует добавлять:

Преднизолон по 80 мг/сут.

Профилактика

Показания к первичной профилактике:

- СПИД (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл или наличие кандидоза полости рта);
- дети, родившиеся у ВИЧ-инфицированных матерей (начиная с возраста 4—6 недель);
- злокачественная неходжкинская лимфома;
- аллогенная или аутологичная трансплантация костного мозга.

Вторичная профилактика (профилактика рецидива) проводится после достижения ремиссии острого пневмоцистоза.

ЛС выбора (схемы лечения):

Ко-тримоксазол по 0,96 г 3 р/нед или по 0,48 г ежедневно.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Дапсон по 100 мг/сут;

Пентамидин аэрозоль по 300 мг/сут ингаляции с помощью небулайзера.

Первичная и вторичная профилактика могут быть отменены при эффективной в течение трех месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл) и возобновлены при снижении количества CD^{4+} Т-лимфоцитов < 200 кл/мкл и/или рецидиве пневмоцистоза у пациентов с количеством CD^{4+} Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл.

Бластомикоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин *771*
Флуконазол 905
Дифлюкан *753*
Медофлюкон *813*
Микомакс *820*
Флукозан *905*

Полиены
Амфотерицин В 723

Этиология и эпидемиология

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Blastomyces dermatitidis*. Распространение — отдельные регионы Северной, Центральной и Южной Америки, Африки.

Клинические признаки и симптомы

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий, примерно в 50% случаев оно не сопровождается развитием заболевания. Наиболее распространенным клиническим вариантом бластомикоза является пневмония. Заболевание начинается постепенно, начальные симптомы — сухой или продуктивный кашель, боль в груди, одышка, повышенная температура тела, озноб.

Гематогенная диссеминация с поражением кожи, костей, предстательной железы и пр. развивается у 5% пациентов, поражение ЦНС — у 0,5% пациентов.

У ВИЧ-инфицированных пациентов бластомикоз развивается редко.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия и посев соскобов папул и язв, гноя, мокроты, БАЛ, отделяемого свищей, мочи.

Гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения при окраске PAS-методом и импрегнации по методу Гомори—Грокотта.

Определение антител к *B. dermatitidis* в сыворотке крови методом иммунодиффузии.

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *B. dermatitidis* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительными результатами серологического исследования (определение антител к *B. dermatitidis* в сыворотке крови).

Общие принципы фармакотерапии

Лечение показано во всех случаях клинически выраженного заболевания.

Пациенты без иммунодефицита/ индолентное (непрогрессирующее) течение

ЛС выбора (схемы лечения):

Итраконазол по 200—400 мг/сут 3—6 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Флуконазол по 400—800 мг/сут 3—6 мес.

Иммунокомпрометированные пациенты/угрожающее жизни заболевание

Амфотерицин В по 0,5—0,6 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5—2,5 г, затем
Итраконазол по 400 мг/сут;
Флуконазол 600—800 мг/сут.
Пожизненная профилактика рецидива:
Итраконазол по 200 мг/сут.
Профилактика может быть отменена при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Кокцидиоидоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Этиология и эпидемиология

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Coccidioides immitis*. Распространение — отдельные регионы Северной, Центральной и Южной Америки.

Клинические признаки и симптомы

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. Через 1—3 недели после инфицирования примерно в 50% случаев развивается острая респираторная инфекция, которая обычно быстро купируется без лечения. У 5—10% пациентов развивается хроническое поражение легких. В результате гематогенной диссеминации могут возникать экстрапульмональные проявления заболевания, наиболее тяжелым из которых является поражение ЦНС.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия и посев мокроты, гноя, отделяемого свищей и абсцессов, суставной жидкости, центрифугата СМЖ (при подозрении на менингит), другого материала из очагов поражения с инкубацией при 25°С и 37°С.

Гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения при окраске PAS-методом, импрегнации по методу Гомори—Грокотта.

Кожная проба с кокцидиоидином или сферулином.

Определение антител к *Coccidioides immitis* в сыворотке крови, СМЖ.

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. immitis* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительными результатами серологического исследования.

Общие принципы фармакотерапии

Выбор, доза и длительность применения антимикотика определяются локализацией процесса и состоянием иммунитета пациента.

Первичный легочный кокцидиоидоз

При бессимптомном течении — наблюдение, антимикотики не показаны.

При прогрессировании:
Амфотерицин В по 0,5—0,7 мг/кг/сут, затем флуконазол по 200—400 мг/сут 3—6 мес;
Флуконазол по 200—400 мг/сут 3—6 мес.

Легочный кавернозный бессимптомный кокцидиоидоз

Наблюдение, антимикотики не показаны.

Легочный кавернозный осложненный кокцидиоидоз

ЛС выбора (схемы лечения):
Флуконазол по 400 мг/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амфотерицин В по 0,5—0,7 мг/кг/сут.
Показано также хирургическое лечение.

Диссеминированный кокцидиоидоз

ЛС выбора (схемы лечения):
Амфотерицин В по 0,6—1,0 мг/кг/сут до достижения суммарной дозы 2 г.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
После стабилизации состояния пациента:
Итраконазол по 400 мг/сут;
Флуконазол по 400—800 мг/сут.

Менингит

ЛС выбора (схемы лечения):
Флуконазол по 600—1200 мг/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Амфотерицин В по 0,8—1,0 мг/кг/сут.
Необходимо снизить внутричерепное давление (повторные люмбальные пункции, шунтирование).

Пациенты со СПИДом

Лечение заболевания по указанным выше схемам, затем пожизненная профилактика рецидива:
Флуконазол по 400 мг/сут.
Профилактика может быть отменена при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Гистоплазмоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Этиология и эпидемиология

Возбудители — эндемичные диморфные грибы *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (североамериканский гистоплазмоз) и *Histoplasma capsulatum* var. *dubosii* (африканский гистоплазмоз). Распространение — отдельные регионы Северной, Центральной и Южной Америки, Африки, Австралии и Восточной Азии.

Клинические признаки и симптомы

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. У большинства (90%) людей клинических проявлений заболевания не возникает. Наиболее распространенным клиническим вариантом **североамериканского гистоплазмоза** является пневмония. У 5% пациентов, преимущественно женщин, развивается артрит, узловатая или полиморфная эритема. Хронический легочный гистоплазмоз обычно возникает у пациентов с предшествующими заболеваниями легких. Экстрапульмональные (поражения кожи, костей, ЦНС) и диссеминированные формы североамериканского гистоплазмоза чаще возникают у иммунокомпрометированных пациентов. Для **африканского гистоплазмоза** поражение легких не характерно; обычно развиваются поражения кожи и костей.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия и посев крови, мокроты, костного мозга, гноя, другого материала из очагов поражении при 25 °С и 37 °С.

Гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения при импрегнации по методу Гомори—Грокотта, PAS-методом, методом Бауэра.

Определение антигена *H. capsulatum* в крови, моче, СМЖ.

Определение антител к *H. capsulatum*.

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *H. capsulatum* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительными результатами серологического исследования.

Общие принципы фармакотерапии

Выбор, доза и длительность применения антимикотика определяются локализацией процесса и состоянием иммунитета пациента.

Острый легочный гистоплазмоз

В большинстве случаев возникает спонтанное выздоровление. При прогрессировании назначают:

Амфотерицин В по 0,5—0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 1,5—2,5 г;

Итраконазол по 200—400 мг/сут 6—12 нед.

Хронический легочный гистоплазмоз

ЛС выбора (схемы лечения):

Итраконазол по 200—400 мг/сут 12—24 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Амфотерицин В по 0,5—0,7 мг/кг/сут до суммарной дозы 2,5—3,0 г.

Фиброз средостения

Итраконазол по 200—400 мг/сут 3 мес.

При прогрессирующей угрожающей жизни обструкции рекомендуется хирургическое удаление участка фиброза.

Локальная инфекция (поражение костей, суставов, кожи)

Итраконазол по 200 мг/сут.

Продолжительность лечения определяется распространенностью заболевания. Показано также хирургическое лечение.

Диссеминированный гистоплазмоз

Пациенты без иммунодефицита:

Итраконазол по 400 мг/сут 6—18 мес.

При тяжелом варианте заболевания:

Амфотерицин В по 0,5—0,7 мг/кг/сут, затем итраконазол по 400 мг/сут 6—18 мес.

Пациенты со СПИДом:

При заболевании средней тяжести:

Итраконазол по 600 мг/сут 3 сут, затем итраконазол по 400 мг/сут.

При тяжелом варианте заболевания:

Амфотерицин В по 0,5—1,0 мг/кг/сут с последующей профилактикой рецидива.

Профилактика рецидива:

Итраконазол по 200—400 мг/сут пожизненно.

При патологии ЖКТ, нарушающей всасывание итраконазола, или наличии противопоказаний:

Флуконазол по 400 мг/сут.

Профилактика рецидива может быть отменена при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Паракокцидиоидоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Кетоконазол 778
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Полиены
Амфотерицин В 723

Этиология и эпидемиология

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Paracoccidioides brasiliensis.* Распространение — отдельные регионы Центральной и Южной Америки.

Клинические признаки и симптомы, патогенез

Инфицирование обычно происходит при вдыхании конидий. У большинства (90%) людей клинических проявлений заболевания не возникает. Гриб может сохраняться в лимфатических узлах в течение нескольких лет, прежде чем возникают клинические проявления заболевания. Паракокцидиоидоз в 15 раз чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Наиболее распространенными клиническими формами заболевания являются поражения слизистой оболочки полости рта, кожи и подкожной клетчатки. Хронический паракокцидиоидоз легких напоминает туберкулез. Кроме того, возможно поражение костей, ЖКТ, печени, селезенки, а также ЦНС.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия и посев отделяемого язв кожи и слизистых оболочек, мокроты, гноя, материала из других очагов поражения при 25°С и 37°С.

Гистологическое исследование биопсийного материала из очагов поражения при окраске PAS-методом и импрегнации по методу Гомори—Грокотта.

Определение антител к *P. brasiliensis* в сыворотке крови.

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *P. brasiliensis* при микологическом исследовании материала из очагов поражения и/или положительными результатами серологического исследования.

Общие принципы фармакотерапии

Выбор, доза и длительность применения антимикотика определяются локализацией процесса и состоянием иммунной системы пациента.

ЛС выбора (схемы лечения):
Итраконазол по 100—200 мг/сут 6—12 мес, в зависимости от тяжести заболевания.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Флуконазол по 200—400 мг/сут 6 мес
Кетоконазол по 200—400 мг/сут 6—12 мес.

При угрожающем жизни заболевании:
Амфотерицин В по 0,6—1,0 мг/кг/сут в суммарной дозе 1,5—2,5 г, затем Итраконазол или флуконазол по 200—400 мг/сут.

Пациенты со СПИДом:
Лечение заболевания, как в указанных выше схемах, затем пожизненная профилактика рецидива:

Итраконазол по 200 мг/сут.

Профилактика может быть отменена при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Пенициллиоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин *771*

Полиены
Амфотерицин В 723

Этиология и эпидемиология

Возбудитель — эндемичный диморфный гриб *Penicillium marneffei*. Распространение — отдельные регионы Юго-Восточной Азии.

Клинические признаки и симптомы

Как правило, пенициллиоз развивается у ВИЧ-инфицированных пациентов. Заражение обычно происходит ингаляционным путем. Заболевание проявляется лихорадкой, снижением массы тела, пневмонией, генерализованной лимфоаденопатией и гепатоспленомегалией, распространенной папулезной сыпью и выраженной анемией. Высокая частота рецидивов обусловливает необходимость проведения вторичной противогрибковой профилактики.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Выявление *P. marneffei* при микологическом исследовании материала из очагов поражения, аспиратов костного мозга, серологическое исследование (определение антител к *P. marneffei* в сыворотке крови), рентгенологическое исследование (КТ, МРТ и пр.).

Критерии диагностики

Клинические или рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *P. marneffei* при микологическом исследовании материала из очагов поражения, аспиратов костного мозга и/или положительными результатами серологического исследования.

Общие принципы фармакотерапии

Заболевание средней тяжести:

Итраконазол по 200—400 мг/сут 12 нед.

Заболевание тяжелое:

Амфотерицин В по 0,6—1,0 мг/кг/сут 2 нед, затем итраконазол по 400 мг/сут 10 нед.

Пациенты со СПИДом:

Лечение заболевания, как в указанных выше схемах, затем пожизненная профилактика рецидива:

Итраконазол по 200 мг/сут.

Профилактика может быть отменена при эффективной в течение шести месяцев ВААРТ (количество CD^{4+} Т-лимфоцитов > 200 кл/мкл).

Мицетома

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771

Мицетома — синдром, для которого характерно хроническое поражение кожи, подкожной клетчатки, фасций и костей, как правило, нижних конечностей.

Этиология

Возбудителями мицетомы могут быть как грибы, так и бактерии. Наиболее распространенными грибами—возбудителями мицетомы являются *Candida spp., Acremonium spp., Aspergillus spp., Fusarium oxysporum, Scopulariopsis brevicaulis, Onychocola canadensis и Scytalidium dimidiatum.*

Клинические признаки и симптомы

Инфицирование возникает в результате травмы. Характерны образование абсцессов, гранулем и свищей на месте первичного инфицирования, а также выраженный отек пораженной конечности. При исследовании отделяемого свищей и пораженных тканей выявляются специфические гранулы, состоящие из микроколоний грибов и белкового воспалительного материала.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Выявление специфических гранул при микроскопии отделяемого из свищей, материала из очага поражения, выделение грибов—возбудителей мицетомы при посеве отделяемого из свищей, материала из очага поражения.

Критерии диагностики

Клинические признаки мицетомы в сочетании с выявлением специфических гранул при микроскопии отделяемого из свищей, материала из очага поражения и/или выделением грибов—возбудителей мицетомы при посеве отделяемого из свищей, материала из очага поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Большинство возбудителей мицетомы отличаются низкой чувствительностью к антимикотикам. Для успешного лечения мицетомы необходимо хирургическое удаление пораженных тканей в сочетании с длительной противогрибковой терапией:

Итраконазол по 200—400 мг/сут 3—12 мес.

Хромомикоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771

Аллиламины
Тербинафин

Хромомикоз — это хроническое поражение кожи и подкожной клетчатки.

Этиология

Возбудители — темно-окрашенные грибы *Fonsecaea pedrosoi, Fonsecaea compacta, Cladosporium carrionii, Phialophora verrucosa, Botryomyces caespitosus, Rhinocladiella aquaspersa, Exophiala jeanselmei* и *Exophiala spinifera.*

Клинические признаки и симптомы

Инфицирование обычно происходит в результате травмы. Хромомикоз характеризуется бородавчатыми, иногда язвенными поражениями кожи; описаны узловатые, гиперкератотические и сквамозные формы. Течение хроническое с постепенным прогрессированием. Поражение обычно локализованное, но у иммунокомпрометированных пациентов возможна гематогенная диссеминация с поражением внутренних органов.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Необходимо выявление характерных признаков при микроскопии и гистологическом исследовании материала из очагов поражения (гранулемы с наличием микроабсцессов, содержащих темные тканевые формы гриба), выделение возбудителя хромомикоза при посеве материала из очага поражения. Для определения возбудителя обычно требуется длительное (4—6 недель) культивирование материала из очага поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Основой лечения на ранних стадиях заболевания является хирургическое иссечение пораженных тканей. Для успешного лечения распространенного хромомикоза необходима длительная противогрибковая терапия в сочетании с хирургическим вмешательством.

ЛС выбора (схемы лечения):

Итраконазол по 100—300 мг/сут 12—24 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Тербинафин по 500 мг/сут 6—12 мес.

Микоз гладкой кожи, кистей и стоп

Указатель описаний ЛС

Азолы
Бифоназол 735
Микоспор *823*
Изоконазол 766
Итраконазол 773
Ирунин *771*
Клотримазол 793
Миконазол 821
Оксиназол*
Флуконазол 905
Дифлюкан *753*
Медофлюкон *813*
Микомакс *820*
Флукозан *905*
Эконазол 960

Аллиламины
Тербинафин
Нафтифин
Экзодерил *959*

Полиены
Натамицин 828

Противогрибковые ЛС разных групп
Гризеофульвин 746

Этиология

Микоз гладкой кожи, кистей и стоп наиболее часто вызывается *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* и *E. floccosum*.

Патогенез

Заражение происходит при контакте с больными, их одеждой или обувью, а также при посещении бань, бассейнов, гимнастических залов и пр. Взрослые болеют чаще детей, мужчины — чаще женщин. Заболевание обычно протекает хронически, с периодическими обострениями.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия кожных чешуек и пушковых волос из очагов поражения.

Посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики

Клинические признаки микоза кожи в сочетании с выявлением мицелия дерматомицетов при микроскопии кожных чешуек и/или выделением возбудителя при посеве материала из пораженных участков кожи.

Общие принципы фармакотерапии

При ограниченном поражении

Местно 2—3 нед:
Бифоназол;
Изоконазол;
Кетоконазол;
Клотримазол;
Миконазол;
Оксиназол;
Натамицин;
Нафтифин;
Тербинафин;
Эконазол.

При распространенном поражении

ЛС выбора (схемы лечения):
Тербинафин по 250 мг/сут 2 нед;
Флуконазол по 150 мг в неделю 2—4 нед.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Гризеофульвин по 500 мг/сут 4—6 нед;
Итраконазол по 200 мг/сут 2—4 нед.

Онихомикоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Аллиламины
Тербинафин

Этиология

Основные возбудители — *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* и *E. floccosum*. Значительно реже онихомикоз вызывается другими дерматомицетами: *Candida spp.*, *Acremonium spp.*, *F. oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Onychocola canadensis* и *Scytalidium dimidiatum*.

Факторы риска:

- Пожилой возраст.
- Мужской пол.
- Сахарный диабет.
- Травмы ногтей.
- Заболевания сосудов конечностей.
- Микоз кистей и стоп.
- Иммунодефициты.

Клинические признаки и симптомы

Онихомикоз выявляется у 4—13% населения (у 25—35% людей старше 60 лет). У детей онихомикоз встречается в 25—30 раз реже, чем у взрослых. При онихомикозах ногтевая пластинка становится желтовато-серой, утолщается, может быть частично разрушена, поверхность ее неровная, наблюдается выраженный подногтевой гиперкератоз.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопия соскоба с пораженного ногтя.
Посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики

Клинические признаки онихомикоза в сочетании с выявлением мицелия дерматомицетов при микроскопии соскоба с пораженного ногтя и/или выделением возбудителя при посеве материала из пораженных участков ногтя.

Общие принципы фармакотерапии

Наиболее эффективным методом лечения онихомикоза является применение системных антимикотиков. Противогрибковые ЛС для наружного применения эффективны лишь при начальных проявлениях заболевания. Хирургическое удаление ногтей в настоящее время обычно не применяется; оно может быть показано при невозможности использования системных антимикотиков или резистентном возбудителе онихомикоза.

Поражение кистей

ЛС выбора (схемы лечения):

Тербинафин по 250 мг/сут 6 нед;

Флуконазол по 150 мг/нед 3—6 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Итраконазол по 400 мг/сут 1 нед, затем трехнедельный перерыв, два курса;

Итраконазол по 200 мг/сут 3 мес.

Противогрибковые ЛС для наружного применения недостаточно эффективны.

Поражение стоп

ЛС выбора (схемы лечения):

Тербинафин по 250 мг/сут 12 нед;

Флуконазол по 150 мг/нед 6—12 мес.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Итраконазол по 400 мг/сут 1 нед, затем трехнедельный перерыв, 3—4 курса;

Итраконазол по 200 мг/сут 3—4 мес.

Противогрибковые ЛС для наружного применения недостаточно эффективны.

Микоз волосистой части головы

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Аллиламины
Тербинафин

Противогрибковые ЛС разных групп
Гризеофульвин 746

Этиология и патогенез

Основные возбудители — *Trichophyton spp.*, преимущественно *T. tonsurans*, и *Microsporum spp.* как правило, *M. canis*. Возбудитель передается от человека к человеку и, в случае , при контакте с домашними собаками или кошками.

Клинические признаки и симптомы

Заболевание обычно развивается у детей в возрасте 4—14 лет. Для **трихофитии** характерно присутствие артроконидий гриба внутри волоса (эндотрикс), для **микроспории** — как внутри, так и снаружи (эктотрикс). На коже волосистой части головы появляются множественные эритематозно-сквамозные очаги округлой формы. Волосы обломаны на разном уровне.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Осмотр с помощью УФЛ (лампы Вуда).

Микроскопия волос и кожных чешуек из очагов поражения.

Посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики

Клинические признаки микоза волосистой части головы в сочетании с выявлением дерматомицетов при микроскопии пораженных волос и/или выделением возбудителя при посеве материала из очага поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Идентификация возбудителя имеет клиническое значение, поскольку в случае *M. canis* показано более длительное применение антимикотиков. Проводится механическая эпиляция пораженных волос. Использование противогрибковых ЛС для наружного применения (например, кетоконазола) снижает вероятность заражения окружающих.

ЛС выбора (схемы лечения):

Тербинафин по 62,5 мг/сут (масса тела < 20 кг),
125 мг/сут (масса тела 20—40 кг),
250 мг/сут (масса тела > 40 кг)
4—8 нед в зависимости от возбудителя
(Trichophyton spp. — 4 нед,
Microsporum spp. — 8 нед).

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Гризеофульвин по 10—20 мг/кг/сут 6—12 нед;
Итраконазол по 5 мг/кг/сут 4 нед;
Флуконазол по 6 мг/кг 1 р/нед 8—12 нед в зависимости от возбудителя (Trichophyton spp. — 8 нед, Microsporum spp. — 12 нед).

Паразитарный сикоз

Указатель описаний ЛС

Азолы
Итраконазол 773
Ирунин 771
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905

Аллиламины
Тербинафин

Противогрибковые ЛС разных групп
Гризеофульвин 746

Этиология

Возбудителем заболевания обычно является *Trichophyton spp.*

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При осмотре с помощью УФЛ (лампы Вуда) наблюдается яркая флуоресценция зеленовато-желтого цвета.

Микроскопия гноя, волос и кожных чешуек из очагов поражения.

Посев материала из очагов поражения.

Критерии диагностики

Клинические признаки паразитарного сикоза в сочетании с выявлением при микроскопии пораженных волос и/или выделением возбудителя при посеве материала из очага поражения.

Общие принципы фармакотерапии

Антимикотики используются на фоне механической эпиляции пораженных волос.

ЛС выбора (схемы лечения):

Тербинафин 250 мг/сут 4—8 нед.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Гризеофульвин по 10 мг/кг/сут 6—12 нед;
Итраконазол по 5 мг/кг/сут 4 нед;
Флуконазол по 6 мг/кг 1 р/нед 8—12 нед.

Отрубевидный лишай

Указатель описаний ЛС

Азолы
Бифоназол 735
Микоспор 823
Изоконазол 766
Итраконазол 773
Ирунин 771
Кетоконазол
Клотримазол 793
Миконазол 821
Оксиконазол 842
Флуконазол 905
Дифлюкан 753
Медофлюкон 813
Микомакс 820
Флукозан 905
Эконазол 960

Аллиламины
Тербинафин

Отрубевидный лишай — это поверхностная инфекция кожи, вызываемая дрожжевыми грибами рода Malassezia.

Этиология

Возбудители — *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*.

Клинические признаки и симптомы

Наиболее часто развивается у подростков в период полового созревания. Характерно рецидивирующее течение заболевания, требующее повторного применения антимикотиков. Очаги поражения обычно окрашиваются в лучах лампы Вуда. На коже тела, конечностей выявляются резко ограниченные пятна светло- или темно-коричневого цвета с мелкоотрубевидным шелушением на поверхности. При смазывании пятна и окружающей кожи спиртовым раствором йода пораженная кожа окрашивается значительно ярче, чем здоровая.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Malassezia spp. хорошо растут только на содержащих липиды питательных средах. Для подтверждения диагноза достаточно выявления возбудителя при микроскопии материала из очага поражения.

Критерии диагностики

Клинические признаки поверхностного микоза кожи в сочетании с выявлением *Malassezia spp.* при микроскопии материала из очагов поражения кожи.

Общие принципы фармакотерапии

Для лечения обычно используются противогрибковые ЛС для наружного применения. Системные антимикотики показаны при резистентном течении заболевания.

ЛС выбора (схемы лечения):

Местно 7—14 сут, затем 1 р/мес 6 мес:

Бифоназол;
Изоконазол;
Кетоконазол;
Клотримазол;
Миконазол;
Нафтифин;

Оксиконазол;
Тербинафин;
Эконазол.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Итраконазол по 200—400 мг 3—7 сут;
Кетоконазол по 200 мг 5—10 сут;
Флуконазол по 400 мг однократно.

Литература

1. *Климко Н.Н, Васильева Н.В., Елинов Н.П. и др. Перечень основных методов и критериев диагностики микозов. — С-Пб МАПО, 2001, 24 с.*
2. *Ajello L., Hay R.J. (eds). Medical mycology. Vol. 4 of Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections. London: Arnold, 1998.*
3. *Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A. Clinical mycology. New York, Edinburgh, London, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002.*
4. *Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and American Society of Blood and Marrow transplantation. Morb Mort Wkly Rep 2000; 49 (RR-10):1—128.*
5. *Chapman S.W., Bradsher R.W., Campbell G.D. et al. Practice guidelines for the management of patient with blastomycosis. Clin Infect Dis 2000; 30:679—83.*
6. *Edwards J.E., Jr., Bodey G.P., Bowden R.A., et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis 1997; 25:43—59.*
7. *Eggimann P., Francioli P., Bille J., et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. Crit Care Med 1999; 27:1066—72.*
8. *Fisher F., Cook N. Fundamentals of Diagnostic Mycology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.*
9. *Galgiani J.N., Ampel N.M., Catanzaro A., et al. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2000; 30:658—61.*
10. *Groll A.H., Walsh T.J. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (Supplement 2):8—24.*
11. *Hay R. Dermatophytosis and other superficial mycoses. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Fifth edn. Churchill Livingstone, 2000.*
12. *Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 2002 Guidelines for the use of the antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730—51.*
13. *Kauffman C.A., Hajjeh R., Chapman S.W., et al. Practice guidelines for the management of patient with sporotrichosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 684—7.*
14. *Kibbler C.C., Mackenzie D.W.R., Odds F.C. Principles and practice of clinical mycology. Chichester, New York: John Wiley & Sons, 1996.*
15. *Kontoyiannis D.P., Bodey G.P., Mantzoros C.S. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidemia in adults: a meta-analysis. Mycoses. 2001; 44(5):125—35.*
16. *Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D., et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2000; 30:662—78.*
17. *Richardson M.D., Kokki M. Therapeutic guidelines in systemic fungal infections. 2nd edn. London: Current Medical Literature, 2001.*
18. *Saag M.A., Graybill R.J., Larsen R.A., et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis. 2000; 30:710—8.*
19. *Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A., et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Clin Infect Dis 2000; 30:676—709.*
20. *Sugar A. Agents of mucormycosis and related species. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Fifth edn. Churchill Livingstone, 2000.*
21. *Sugar A., Lyman C.A. A practical guide to medically important fungi and diseases they cause. Hagerstown: Lippincott-Raven Publishers, 1997.*
22. *Sutton D.A., Fothergill A.W., Rinaldi M.G. Guide to clinically significant fungi. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.*

23. *USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus 2002. Morb Mort Wkly Rep 2002; 51 (RR-08):1—46.*
24. *Wagner K.F. Agents of chromomycosis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Fifth edn. Churchill Livingstone, 2000.*
25. *Wheat J., Sarosi G., McKinsey D., et al. Practice guidelines for the management of patient with histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000; 30:688—95.*
26. *Winston D.J., Hathorn J.W., Schuster M.G., et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med. 2000; 108:282—9.*

Дифлюкан в профилактике и лечении грибковых инфекций

Частота нозокомиальных и внебольничных грибковых инфекций значительно увеличилась за последние 10 лет и продолжает постоянно расти. К факторам, способствующим их развитию, относятся: старение населения, увеличение числа иммунно-компрометированных больных (вследствие успехов в онкологии и трансплантации), распространение ВИЧ-инфекции, повсеместное использование катетеров и антибиотиков широкого спектра действия. Грибковые инфекции занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности. В США грибы рода *Candida* вышли на шестое место по распространенности среди возбудителей нозокомиальных инфекций. Смертность вследствие грибковых заболеваний достигает 40-50% и находится на 7-ом месте среди причин смертности от всех инфекций.

Важной вехой в борьбе с грибковыми инфекциями явилось внедрение в медицинскую практику триазолов. Среди них выделяется благоприятным соотношением эффективность/безопасность **флуконазол**, ставший наиболее широко используемым противогрибковым препаратом в мире.

Препарат флуконазола был разработан в 1990 г. фармацевтической компанией Пфайзер (США) и получил торговое наименование **Дифлюкан.**

Он имеет широкий спектр действия, включающий дрожжевые грибы, дерматофиты, возбудителей оппортунистических и эндемичных микозов. Применяется для лечения всех форм кандидоза и криптококкоза, микозов кожи (микроспория, трихофития, эпидермофития), кокцидиомикоза, паракокцидиомикоза, споротрихоза, гистоплазмоза, бластомикоза.

Дифлюкан обладает высокой биодоступностью (95%), приводящей к созданию сопоставимых концентраций в крови при пероральном и внутривенном введении; длительным периодом полувыведения (более суток), позволяющим принимать препарат 1 р/сут; равномерным распределением в организме и созданием высоких концентраций в органах и тканях. Хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер (уровень в спинномозговой жидкости достигает 80% от сывороточного) обеспечивает успех терапии при **менингитах**. Экскреция почками в неизмененном виде позволяет добиваться высоких показателей эффективности при лечении осложненных и неосложненных грибковых **инфекций мочевыводящих путей**. Накопление (концентрации в 10—51 раз превосходят сывороточные) и длительное сохранение на высоком уровне в ногтях является основой для применения препарата при **онихомикозах**. Создание терапевтических концентраций в эпидермисе и дерме позволяет использовать дифлюкан для лечения **дерматомикозов**.

Избирательность действия по отношению к микроорганизмам и высокое сродство к их ферментным системам, в 10000 раз превышающее таковое для человека, обеспечивает очень хорошую переносимость препарата. По данным клинических испытаний, включавших более 4000 больных, лечение было прекращено из-за побочных эффектов лишь у 1,5% больных. Большая безопасность флу-

коназола в сравнении с другими триазолами также определяется невысоким потенциалом клинически значимых лекарственных взаимодействий, что важно у больных, получающих сопутствующую терапию.

Низкая токсичность препарата позволяет использовать его у разных категорий пациентов, включая новорожденных и лиц пожилого возраста, особенно подверженных риску грибковых инфекций.

Применение флуконазола у беременных при потенциально угрожающих жизни грибковых инфекциях допускается в случаях, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода.

Хорошая переносимость препарата, многообразие лекарственных форм в сочетании с удобным режимом дозирования обеспечивают высокую степень приверженности пациентов лечению. Эффективность флуконазола была доказана в крупных многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях. Следует подчеркнуть, что изучение эффективности и переносимости флуконазола проводилось с препаратом "Дифлюкан" (США). Полученные данные не могут автоматически распространяться на генерические препараты флуконазола. Результаты специально проведенного в Санкт-Петербурге сравнительного исследования показали, что многие генерики, находящиеся на российском рынке, уступают дифлюкану по активности в 2 раза.

Препарат широко используется для лечения генитального кандидоза у женщин и мужчин. В специально проведенных исследованиях было выявлено, что пациенты отдают предпочтение однократной пероральной дозе флуконазола перед средствами местного применения. С позиций эффективности и безопасности однократная доза флуконазола может рассматриваться как терапия выбора при вагинальном кандидозе.

Флуконазол зарекомендовал себя высокоэффективным препаратом для лечения хронического диссеминированного кандидоза. По данным российских исследований, клиническая эффективность у детей при висцеральных формах кандидоза и кандидозе ЦНС составляла 83-86% и достигала 80% при генерализованной и диссеминированной формах.

Результаты мультицентрового исследования подтвердили, что применение флуконазола в дозе 150 мг 1 р/нед позволяет достигнуть высоких стабильных показателей излечения при онихомикозе. Излечение или улучшение наблюдалось соответственно у 97% и 88% больных при онихомикозе ногтей пальцев ног и рук. При этом по активности флуконазол превосходил гризеофульвин и имел лучшее соотношение польза/риск.

Высокие показатели излечения также достигнуты в клинических испытаниях препарата при микозах кожи: дерматофитии стоп, туловища и ног, отрубевидном лишае. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у больных с отрубевидным лишаем флуконазол не уступал по эффективности кетоконазолу, но вызывал меньше изменений лабораторных показателей. Флуконазол отличался очень хорошей переносимостью. Частота побочных эффектов составляла 6%, лечение было прервано из-за побочных реакций лишь у одного пациента.

Высокая эффективность и безопасность позволяют рассматривать флуконазол в качестве препарата выбора для пожизненной супрессивной терапии криптококкового менингита. В сравнительном исследовании с амфотерицином В частота рецидивов при применении флуконазола составляла 2%, при применении амфотерицина В — 17%.

У больных нейтропенической лихорадкой, по данным систематического обзора, основанного на результатах 21 клинического исследования с участием нескольких тысяч пациентов, производные азола, включая флуконазол, проявляли равную эффективность по сравнению с дорогостоящей липосомальной формой амфотеррицина В, но лучше переносились больными

В связи с большей эффективностью применение дифлюкана не только клинически обосновано, но и экономически более выгодно, чем использование генерических препаратов флуконазола.

Глава 24. Вирусные инфекции

Вирусные гепатиты 603

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции 619

Герпетические инфекции 625

Цитомегаловирусная инфекция 629

В последние годы отмечается тенденция к росту вирусных инфекций в структуре заболеваемости населения. Среди них особое место занимают вирусные гепатиты, герпетические инфекции, ЦМВИ, а также грипп и ОРВИ.

Среди вирусных гепатитов большую роль играют гепатиты В и С. В России распространенность HBV-инфекции составляет ок. 7% при существующей тенденции к росту.

Носителями HBV в мире являются 300—350 млн чел.; серопозитивность населения Земли по анти-HCV составляет в среднем 1,9% (в 75—85% случаев инфекция приобретает хроническое течение). Из числа всех хронически инфицированных HBV 70—80% становятся бессимптомными носителями, у 10—30% формируется хронический гепатит. Распространенность хронической HCV-инфекции в мире составляет 0,5—2%. У 20—30% нелеченных больных ХГ В развивается цирроз. Частота развития цирроза печени у больных ХГ С в среднем составляет 20—25%. На фоне цирроза значительно возрастает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Герпетические инфекции являются одними из наиболее распространенных у человека. Около 0,03% новорожденных (здесь и далее во введении к главе приведены данные ВОЗ) инфицировано вирусами простого герпеса (ВПГ) и 1,5% — цитомегаловирусами (ЦМВ). Все большую актуальность приобретает генитальный герпес, которым предположительно инфицировано более 15% населения России. Заражение вирусом Эпштейна-Барра обычно наблюдается в раннем детском возрасте, антитела к нему имеют более 90% взрослых людей. Антитела к ЦМВ обнаруживают в среднем у 90—95% взрослого населения. Врожденная ЦМВИ (пренатальная и перинатальная) является наиболее частой врожденной инфекцией. Постнатальная ЦМВИ встречается у детей первых лет жизни в разных странах с частотой от 8—13% до 42—55%.

Смертность от герпеса (15,8%) находится на втором месте после гепатита (35,8%) среди всех вирусных заболеваний.

ОРВИ ежегодно болеет каждый третий житель планеты. Грипп приводит к летальным исходам в 6% случаев. В России ежегодно регистрируется около 30 млн. случаев ОРВИ. В структуре заболеваемости детей ОРВИ составляют не менее 70%. Однако и эти высокие показатели не отражают истинной распространенности респираторной инфекции, поскольку официальной регистрации подлежат лишь грипп и некоторые другие ОРВИ (аденовирусная инфекция, парагрипп, РС-инфекция).

Вирусные гепатиты

Острый вирусный гепатит А 605

Острый вирусный гепатит В 607

Острый вирусный гепатит С 609

Острый вирусный гепатит В + D 611

Острый вирусный гепатит Е 612

Хронический вирусный гепатит В 613

Хронический вирусный гепатит С 615

Хронический вирусный гепатит D 617

Острый вирусный гепатит (ОВГ) может являться как самостоятельной нозологической формой (гепатиты A, B, C, D, E), так и синдромом при генерализованных вирусных инфекциях (герпетической, аденовирусной, инфекционном мононуклеозе и др.).

Хронический гепатит (ХГ) — воспаление печени, продолжающееся более 6 месяцев без тенденции к улучшению. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) вызывается вирусами B, C и D, передающимися парентеральным путем.

Этиология ОВГ

По механизму заражения и характеру течения ОВГ могут быть разделены на две группы: в первую входят гепатиты А, Е и, возможно F, передающиеся фекально-оральным путем и протекающие без формирования вирусоносительства, во вторую — гепатиты В, D, С, передающиеся парентеральным путем и обладающие склонностью к хронизации.

Клинические формы ОВГ

Самоограничивающийся (циклический) гепатит

Клиническая картина варьирует от субклинических до тяжелых форм.

Независимо от этиологии заболевания его начало характеризуется продромальными симптомами (астения, снижение аппетита, тошнота, рвота, тяжесть в правом подреберье, изменения стула). Гриппоподобный синдром, кожная сыпь, артралгии, миалгии наблюдаются преимущественно у больных ОВГ В. Длительность этого периода — 7—10 дней.

Выраженность указанных проявлений уменьшается с появлением желтухи, которому предшествует потемнение мочи. В крови повышается концентрация АЛТ и АСТ в 10—100 раз, билирубина — в 2—10 раз, наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом или без него. Показатели синтетической функции печени (альбумин, протромбиновое время), а также уровень ЩФ остаются в пределах нормы.

Фаза реконвалесценции длится от 1 до 6 (иногда до 12) мес и сопровождается остаточными астеновегетативными и диспепсическими симптомами. При отсутствии нормализации клинико-лабораторных показателей в течение трех месяцев заболевание рассматривают как ОВГ затяжного течения.

Лечение заключается в ограничении физических нагрузок и соблюдении диеты (исключение алкоголя и ограничение пищевых жиров). Специфической терапии обычно не требуется (кроме ОВГ С). При ОВГ С, учитывая высокую частоту хронизации, показано назначение α-интерферона. Рекомендуемые дозы варьируют от 3 МЕ трижды в неделю до 6 МЕ ежедневно; продолжительность курса — 3 месяца. Имеются также данные об эффективности комбинированной терапии α-интерфероном и рибавирином.

Фульминантный гепатит

Отражает острый массивный лизис инфицированных клеток с ускоренной элиминацией вируса на фоне чрезмерно выраженного иммунного ответа. Сроки развития — 2—8 недель от начала ОВГ. Данные о частоте развития фульминантного гепатита в зависимости от этиологии представлены в **таблице 63**.

Клиническая картина характеризуется быстрым нарастанием печеночной (желтуха, энцефалопатия, коагулопатия, асцит) и полиорганной недостаточности (респираторный дистресс-синдром, гипотензия, нарушения сердечного ритма, гепаторенальный синдром), а также септических осложнений.

При лабораторном исследовании выявляют тяжелую коагулопатию, лейкоцитоз, гипонатриемию, гипокалиемию, гипогликемию. Уровни билирубина и трансаминаз значительно повышены (последний при нарастании печеночной недостаточности может снижаться).

Летальность при фульминантных формах ОВГ составляет около 60%. Наиболее частые причины смерти: отек мозга, инфекционные осложнения, желудочно-кишечные кровотечения.

Таблица 63. Частота фульминантного течения ОВГ

Вирус	Частота, %
HAV	0,1
HBV	1—2
HCV	0,1
HBV + коинфекция HDV	5
HBV + суперинфекция HDV	17

Лечение

- При печеночной энцефалопатии — лактулоза.
- При отеке мозга (требуется мониторинг внутричерепного давления) — полный покой, маннитол, принудительная гипервентиляция.
- При метаболических расстройствах (гиповолемии, ацидозе, алкалозе, гипоксемии) — введение соответствующих электролитных растворов, оксигенотерапия.
- При коагулопатии — инфузии плазмы, тромбоцитарной массы, ингибиторы протонной помпы.
- При почечной недостаточности — допамин, гемодиализ, гемофильтрация.
- При септических осложнениях — антибиотики широкого спектра действия.

Неэффективность терапевтических мероприятий служит показанием к трансплантации печени.

Холестатический гепатит

Наиболее часто развивается при HAV-инфекции.

Характерный клинический синдром — выраженная желтуха, сохраняющаяся в течение 2—5 мес и сопровождающаяся зудом, а у многих пациентов также лихорадкой, анорексией и диареей.

В крови значительно повышены концентрации билирубина и ЩФ, в то время как активность трансаминаз умеренная и обычно нормализуется до разрешения холестаза. Прогноз этой формы заболевания, как правило, благоприятный.

Для уменьшения зуда и ускорения разрешения холестаза применяются урсодезоксихолевая кислота и холестирамин.

Рецидивирующий гепатит

Основной этиологический фактор — HAV. На фоне или после выздоровления повторно появляются клинико-лабораторные признаки, наблюдающиеся в остром периоде. Заканчивается выздоровлением.

Острый вирусный гепатит А

Указатель описаний ЛС

Вакцины и сыворотки
HAV-вакцина

Иммуноглобулины

Возбудитель — безоболочечный РНК-содержащий вирус из группы Picornaviridae диаметром 27—30 нм.

Эпидемиология

Источником заражения служит больной ОВГ А. Вирус выделяется в течение 1—2 нед преджелтушного и по меньшей мере 1 нед желтушного периода. Механизм передачи преимущественно фекально-оральный (описаны случаи заражения парентеральным и половым путем). Вертикальная передача не установлена.

Восприимчивость к инфекции высокая. В странах Восточной Европы заболеваемость составляет в среднем 250 случаев на 100 000 населения в год, повышаясь в осенне-зимний период. ОВГ А регистрируется спорадически, в виде вспышек или эпидемий, возникающих в развивающихся странах с периодичностью 4—5 лет. Инкубационный период в среднем 30 (5—15) дней.

Патогенез

Из пищеварительного тракта вирус попадает в гепатоциты, где реплицируется и выделяется с желчью. По-видимому, HAV не обладает значительной цитопатогенностью, и патогенез заболевания обусловлен цитотоксическим Т-клеточным иммунным ответом и реакциями антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Клинические признаки и симптомы

У детей в 90% случаев ОВГ А протекает субклинически, часто под маской гастроэнтерита, в то время как у взрослых — преимущественно в манифестной форме. В продромальном периоде возможно появление лихорадки, кореподобной или уртикарной сыпи, хотя частота внепеченочных проявлений относительно низка. Появление желтухи сопровождается улучшением самочувствия. Для ОВГ А типичны холестатические и рецидивирующие формы.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

В крови и кале в остром периоде может быть обнаружен HAAg, однако для клинической практики наиболее существенное значение имеет определение антител к HAV класса IgM, которые появляются в начале продромального периода и сохраняются на протяжении 3—6 (до 12) мес после исчезновения желтухи. Анти-HAV IgG обеспечивают стойкий иммунитет и сохраняются пожизненно.

Длительность заболевания составляет в среднем 6 нед. Как правило, больные выздоравливают без специального лечения. Хронизация инфекции не доказана. Имеются отдельные сообщения о пусковой роли HAV в развитии аутоиммунного гепатита.

Общие принципы фармакотерапии

Лечение обычно не требуется.

Неспецифические меры **профилактики** включают изоляцию пациентов и контактировавших с ними на протяжении 2 нед преджелтушного и 1 нед желтушного периода, мытье рук, дезинфекцию предметов, которыми пользуется пациент, обработку пищи.

Вакцинацию инактивированной HAV-вакциной проводят тотально в областях с высоким уровнем заболеваемости, в остальных случаях — только в группах риска. У взрослых обычно применяют двухэтапную вакцинацию по 1440 Elisa Units (EU) с перерывом 6—12 мес. Детям старше 2 лет вакцинацию проводят с использованием трехэтапного режима — 360 EU с перерывом в 1 и 6—12 мес или двухэтапного — 720 EU с перерывом в 6—12 мес. Профилактическая эффективность — 95—100%, иммунитет сохраняется в течение 5—10 лет.

Пассивная иммунизация сывороточным иммуноглобулином показана лицам, контактировавшим с больным ОВГ А. Режим дозирования: 0,02 мл/кг иммуноглобулина вводят в дельтовидную мышцу не позднее 14-го дня после контакта с больным. Эффективность — 100% при введении до контакта и 80—90% при введении в течение 6 дней после контакта. Возможна комбинация активной и пассивной иммунизации.

Острый вирусный гепатит B

Указатель описаний ЛС

Вакцины и сыворотки
Рекомбинантная дрожжевая вакцина

Иммуноглобулины
Анти-HBV-иммуноглобулин

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм из семейства Hepadnaviridae. Липопротеидная оболочка содержит поверхностный антиген (HBsAg), в структуру нуклеокапсида входят ДНК, ДНК-полимераза, протеинкиназа, ядерный антиген (HBcAg) и его секретируемая субъединица HBeAg.

Эпидемиология

Инфицированность населения наиболее высока в странах Южной и Западной Африки и Юго-Восточной Азии (до 15—30%). Для заражения достаточно минимальных количеств крови или других биологических жидкостей, содержащих HBV. Пути передачи: парентеральный (переливание крови, инвазивные исследования, гемодиализ); нарушение целости кожи и слизистых (татуировки, акупунктура, пользование общими зубными щетками); а также половой, вертикальный и перинатальный. Инфицирование плода в III триместре беременности почти закономерно, особенно при наличии у матери HBeAg. Инкубационный период в среднем 60—90 (15—180) дней.

Патогенез

HBV не оказывает прямого цитопатического действия на гепатоциты; ведущая роль в патогенезе повреждения печени принадлежит Т-клеточным иммунным реакциям. HBV обладает способностью к репликации в мононуклеарных фагоцитах. Внепеченочные проявления инфекции (кожная сыпь, артралгии, гломерулонефрит, миокардит, узелковый периартериит и др.) представляют собой иммунокомплексные синдромы.

Клинические признаки и симптомы

В продромальной фазе нередко наблюдается синдром, подобный **сывороточной болезни**. В целом ОВГ В протекает более тяжело и длительно по сравнению с гепатитом А. Желтуха при самоограничивающейся форме сохраняется около 4 недель. Рецидивирующие и холестатические варианты встречаются редко.

Риск развития **фульминантного гепатита** при острой HBV-инфекции составляет около 1%; при инфицировании мутантным по precore-области генома вирусом, а также ко- или суперинфекции HAV, HDV, HCV он повышается.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

HBsAg определяется в крови в течение срока от 2 нед до 2 мес до появления симптоматики и сохраняется от нескольких дней до 2—3 мес (если происходит элиминация вируса). HBsAg сменяют анти-HBs, свидетельствующие о формировании иммунитета.

HBeAg — маркер репликации — появляется до развития синдрома цитолиза. В фазе реконвалесценции его исчезновению сопутствует появление анти-HBe. При инфицировании precore-мутантным вирусом HBeAg не секретируется.

HBcAg выявляется только в ткани печени методом иммунофлюоресценции. Анти-HBc класса IgM служат показателем острой инфекции, появляются одновременно с манифестацией болезни и сохраняются до 1 года. После элиминации вируса еще в течение нескольких лет определяются анти-HBc класса IgG (у носителей их фиксируют постоянно).

HBV ДНК — наиболее чувствительный показатель репликации; выявляется с помощью ПЦР в сыворотке крови и ткани печени.

Течение и прогноз

Присутствие HBsAg в крови дольше 6 мес после дебюта ОВГ В, как правило, свидетельствует о формировании персистенции вируса, которая наблюдается у 90—98% новорожденных, у 50% детей младшего возраста и у 5—8% взрослых. Персистенция HBV может протекать в виде бессимптомного носительства, хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы и проявляться системной иммунокомплексной патологией.

Иммунопрофилактика

Рекомбинантная дрожжевая вакцина содержит HBsAg; эффективность вакцинации составляет 85—95%. Перед вакцинацией обязательно исследование маркеров HBV. Вакцина вводится в дельтовидную мышцу в дозе 10—20 мкг для взрослых и 2,5—10 мкг для детей. Вакцинацию проводят в три этапа с интервалом в 1 и 6 мес. При сохранении высокого риска инфицирования ревакцинацию осуществляют каждые 5—7 лет.

Лицам, контактировавшим с больным, также новорожденным от матерей-носителей рекомендуется сочетанное введение вакцины и анти-HBV-иммуноглобулина (сывороточный иммуноглобулин с повышенным титром анти-HBs). Защитный эффект комбинации превышает 95%. Режим дозирования: для взрослых — 0,04—0,07 мг/кг иммуноглобулина в дельтовидную мышцу, одномоментно вакцинация по стандартной схеме; для новорожденных — 0,5 мл иммуноглобулина в переднебоковую часть бедра, вакцина вводится контралатерально.

Острый вирусный гепатит С

Указатель описаний ЛС

Вакцины и сыворотки
HCV-вакцина
(в стадии разработки)

Возбудитель — РНК-содержащий вирус диаметром 55 нм, покрытый оболочкой, относящийся к семейству Flaviviridae. Вирус характеризуется высокой частотой мутаций участков генома, кодирующих белки E1 и E2/NS1, что обусловливает значительную изменчивость HCV и возможность одновременного инфицирования разными типами вируса.

Эпидемиология

HCV-инфекция широко распространена по всему миру: серопозитивность населения Земли по анти-HCV составляет в среднем 1,9%. Наиболее значимые пути заражения — переливание крови и ее компонентов, инъекции (особенно использование общих шприцев при внутривенном введении наркотиков), гемодиализ, трансплантация органов. Роль полового, вертикального и перинатального путей заражения несущественна. Инкубационный период составляет в среднем 50 (15—160) дней.

Патогенез

Основными механизмами повреждения печени при HCV-инфекции являются прямое цитотоксическое действие и в особенности иммуноопосредованное повреждение гепатоцитов. Вирус реплицируется также в мононуклеарных фагоцитах.

Клинические признаки и симптомы

Большинство случаев ОВГ С протекает бессимптомно. Развитие желтухи наблюдается только в 25% случаев. Повышение трансаминаз обычно умеренное. Фульминантные формы крайне редки.

Лечение — см. выше.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

HCV РНК — самый ранний маркер репликации вируса, определяемый с помощью ПЦР спустя несколько недель после заражения (в качестве метода рутинной диагностики не применяется). Анти-HCV определяют иммуноферментным методом (в настоящее время используются диагностикумы 3-го поколения), для подтверждения применяется рекомбинантный иммуноблоттинг

(RIBA). У 35% пациентов анти-HCV появляются спустя 3—6 мес после инфицирования, в острую фазу болезни наблюдается феномен "серологического окна". При выздоровлении анти-HCV сохраняются длительно. Антитела могут отсутствовать у пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитом.

Течение и прогноз

В 75—85% случаев инфекция приобретает хроническое течение. Отрицательный результат теста на HCV РНК не свидетельствует о полной элиминации вируса.

Иммунопрофилактика

Вакцина против HCV находится в стадии разработки.

Острый вирусный гепатит B + D

Указатель описаний ЛС

Утвержденные схемы лечения отсутствуют

Этиология

HDV — неполный РНК-содержащий вирус, для проявления патогенности которому требуется хелперная функция HBV. Гепатотропность вируса создается при помощи оболочки, состоящей из HBsAg. Репликация HDV происходит только в гепатоцитах.

Эпидемиология

Распространенность вирусоносительства, пути передачи HBV и HDV-инфекции, а также группы риска сходны. Эндемичными по HDV районами являются средиземноморские страны, Тайвань, юг Индии, некоторые районы Африки, Ближнего Востока, Южной Америки. Одновременное заражение HBV и HDV (коинфекция) или суперинфекция HDV на фоне HBV приводит к развитию ОВГ B+D. Инкубационный период при коинфекции такой же, как при ОВГ B; при суперинфекции — 4—7 нед.

Клинические признаки и симптомы

Течение коинфекции обычно самоограничивающееся. Для продромального периода характерны боли в правом подреберье, артралгии, лихорадка. Типичен второй пик подъема трансаминаз в период от 15-го до 32-го дня болезни (активность АСТ превышает активность АЛТ). Суперинфекция часто проявляется признаками декомпенсации хронического заболевания печени, отечно-асцитическим синдромом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

С целью диагностики HDV-инфекции у HBsAg-позитивных лиц используют анти-HDV IgM. HDAg и HDV РНК в клинической практике исследуют реже. HDV подавляет репликацию HBV, поэтому в крови больных обычно не обнаруживают HBeAg и HBV ДНК, титр HBsAg может существенно снижаться.

Течение и прогноз

При коинфекции вероятность перехода заболевания в хроническую стадию аналогична той, что отмечается при изолированной HBV-инфекции. У $^{2}/_{3}$ больных с суперинфекцией наблюдается персистенция обоих вирусов с развитием прогрессирования хронического заболевания печени.

Иммунопрофилактика

Сводится к предупреждению инфицирования HBV.

Острый вирусный гепатит Е

Указатель описаний ЛС

Утвержденные схемы лечения отсутствуют

Возбудитель — РНК-содержащий вирус. В состав вирусной частицы входят структурные белки, РНК-полимераза, геликаза, цистеин-протеаза, метилтрансфераза. Репликация происходит только в гепатоцитах.

Эпидемиология

Преобладает водный путь передачи, хотя возможно и парентеральное заражение. Районы, эндемичные по ОВГ Е: Дальний Восток, Юго-Восточная Азия, Центральная Америка. Постинфекционный иммунитет недостаточно напряженный, возможна реинфекция. Инкубационный период длится в среднем 40 (17—75) дней.

Патогенез

В основных чертах сходен с ОВГ А.

Клинические признаки и симптомы

ОВГ Е развивается преимущественно в возрасте 20—40 лет. Частота желтушных форм приближается к 100%, однако описаны и субклинические формы. Трансаминазы достигают пика уже в первые часы болезни. В III триместре беременности наблюдается высокая (20—25%) частота развития **фульминантного гепатита**. Внепеченочные проявления редки.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Признаком ОВГ Е является наличие анти-HEV IgM и/или HEV РНК в крови. Анти-HEV IgM выявляются в течение 6—24 недель от начала болезни, IgG обнаруживаются через 2 нед от начала болезни и сохраняются до 20 мес.

Течение и прогноз

Клиническая симптоматика разрешается за срок в 2 недели и дольше; длительное течение характерно для холестатических форм. Хроническое вирусоносительство не доказано. Общая летальность при ОВГ Е составляет 1—2%, у беременных в III триместре — 25%.

Профилактика

Заключается в основном в предотвращении загрязнения питьевых источников. Иммунопрофилактика не разработана.

Хронический гепатит B

Указатель описаний ЛС

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Ламивудин 797

Природные интерфероны
Интерферон альфа

Эпидемиология

Носителями HBV в мире являются 300—350 млн. человек. Распространенность носительства вируса составляет от 0,2—1% в Западной Европе и США до 8—15% на Дальнем и Среднем Востоке и в Африке, в России ~7%, при этом отмечается тенденция к ее росту.

Клинические признаки и симптомы

Специфические симптомы хронической HBV-инфекции отсутствуют. У большинства пациентов вообще не наблюдается клинических признаков заболевания. У остальных отмечаются повышенная утомляемость, мышечные и суставные боли, проявления цирроза печени. В 10—20% случаев отмечаются внепеченочные проявления: узелковый периартериит, гломерулонефрит, криоглобулинемия, папулезный акродерматит, апластическая анемия и др.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз хронической HBV-инфекции устанавливают по наличию HBsAg в крови. В фазе репликации выявляют HBeAg и HBV ДНК; при инфицировании мутантным по precore-области генома вирусом HBeAg не определяется.

Из биохимических показателей активность патологического процесса отражают трансаминазы (АЛТ и АСТ), хотя их нормальная концентрация не исключает гистологической активности гепатита.

В биоптатах печени обнаруживают дистрофию (преимущественно гидропическую) и некроз гепатоцитов, воспалительную клеточную инфильтрацию и фиброзные изменения в дольках и портальных трактах. На HBV-инфекцию может указывать выявление "матово-стекловидных" гепатоцитов (содержат HBsAg) при окрашивании по Шиката. HBsAg, HBcAg и HBV ДНК могут быть определены в ткани печени (исследования не применяются в клинической практике). Для полуколичественной оценки

Таблица 64. Индекс гистологической активности (по R.J. Knodell et al., 1981)

Гистологический признак	Баллы
Перипортальные и мостовидные некрозы	0—10
Внутридольковая дистрофия и очаговые некрозы	0—4
Портальное воспаление	0—4
Фиброз	0—4

степени активности воспаления и выраженности фиброза определяют индекс гистологической активности (**табл. 64**).

Общие принципы фармакотерапии

Цели лечения:

- нормализация уровня сывороточных трансаминаз;
- элиминация сывороточной HBV ДНК;
- сероконверсия HBeAg → анти-HBe;
- улучшение гистологической картины печени;
- предотвращение осложнений (цирроз, рак печени);
- снижение смертности.

ЛС выбора (схемы лечения):

α-интерферон 5—6 МЕ 1 р/сут (или 10 МЕ 3 р/нед) 4 мес (при инфицировании HBeAg-позитивным вирусом) и 6 МЕ 3 р/нед 6 мес (при инфицировании HBeAg-негативным вирусом);

Ламивудин 100 мг 1 р/сут 12 мес.

Возможна комбинация указанных ЛС, хотя имеющихся данных недостаточно для суждения о реальном повышении эффективности лечения.

К прогностическим факторам хорошего ответа на интерферонотерапию относятся: высокий уровень АЛТ, низкая вирусная нагрузка, гистологическая картина активного гепатита, женский пол, инфицирование в зрелом возрасте, отсутствие коинфекции HCV, HDV и ВИЧ.

Оценка эффективности лечения

Из числа всех хронически инфицированных лиц 70—80% становятся бессимптомными носителями, у 10—30% формируется хронический гепатит. В редких случаях возможно самостоятельное разрешение хронической HBV-инфекции. У 20—30% нелеченных пациентов ХГ В развивается цирроз (среди злоупотребляющих алкоголем уровень выше). Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза составляет в среднем 4% в год.

Хронический гепатит С

Указатель описаний ЛС

Нуклеозидные аналоги широкого спектра действия
Рибавирин

Природные интерфероны
Интерферон альфа

Эпидемиология

Распространенность хронической HCV-инфекции в мире составляет от 0,5 до 2%. Существуют области с высокой распространенностью: более 6% в Заире и Саудовской Аравии, 16% в изолированных поселениях в Японии. В России заболеваемость HCV-инфекцией в 1999 г. составила 19,3 на 100 000 населения.

Клинические признаки и симптомы

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно.

Астенический синдром (6%).

Тупая непостоянная боль или тяжесть в правом подреберье (часто), тошнота, снижение аппетита, кожный зуд, артралгии и миалгии (редко).

Внепеченочные проявления: смешанная криоглобулинемия (проявляется пурпурой, артралгиями, поражением почек, реже — нервной системы), мембранозный гломерулонефрит, синдром Шегрена, красный плоский лишай, аутоиммунная тромбоцитопения, поздняя кожная порфирия.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Анти-HCV могут не выявляться у лиц с врожденным или приобретенным иммунитетом или при использовании недостаточно чувствительных методов диагностики. Основной маркер наличия вируса в организме — HCV РНК. Желательно также определение генотипа вируса: при генотипе 1 заболевание имеет менее благоприятный прогноз и хуже поддается интерферонотерапии. Важность определения вирусной нагрузки (количественным или полуколичественным методом) оценивается неоднозначно.

Уровень АЛТ редко достигает высоких значений, подвержен спонтанным колебаниям и слабо коррелирует с выраженностью гистологических изменений. Только при его повышении в 10 и более раз можно с высокой степенью вероятности предполагать наличие мостовидных некрозов.

Гистологическая картина не имеет патогномоничных признаков, однако для ХГ С характерно, помимо неспецифических воспалительно-некротических изменений, сочетание жировой и гидропической дистрофии, а также образование лимфоидных фолликулов. В ряде работ установлена четкая корреляция выраженности воспаления и фиброза с вероятностью формирования цирроза.

Общие принципы фармакотерапии

Лечение направлено на элиминацию HCV РНК, нормализацию трансаминаз и улучшение гистологической картины печени.

В настоящее время общепринятой схемой лечения ХГ С считается комбинация α-интерферона и рибавирина. Дозировка препаратов зависит от генотипа HCV и массы тела пациента. Возможно подключение третьего противовирусного препарата (амантадин, римантадин).

В последние годы используются также пролонгированные формы α-интерферона (пегинтерфероны), обычно также в комбинации с рибавирином. Подробнее о применении указанных ЛС см. соответствующие разделы.

Течение и прогноз

Частота развития цирроза у больных ХГ С в среднем составляет 20—25%, однако этот показатель колеблется в значительных пределах в зависимости от генотипа вируса, гистологической активности и дополнительных повреждающих факторов (особенно алкоголя). Процесс формирования цирроза длится в среднем 20 лет (от 10 до 50).

Заболевание значительно прогрессирует при инфицировании в возрасте старше 50 лет. Ежегодный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом — от 1,4 до 6,9%.

Хронический гепатит D

Указатель описаний ЛС

Природные интерфероны
Интерферон альфа

Эпидемиология

Коинфекция HBV+HDV переходит в хроническую форму только в 2% случаев, тогда как при суперинфекции HDV риск развития ХГ D достигает 90%. В 15% случаев ХГ D протекает доброкачественно, однако у большинства пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания с формированием цирроза. При особо неблагоприятном течении (преимущественно у наркоманов) печеночная недостаточность развивается в сроки от нескольких месяцев до 2 лет. У некоторых пациентов функция печени может оставаться стабильной в течение десятилетий, несмотря на наличие цирроза. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы сходна с таковой при ХГ В.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

При хронической HDV-инфекции в крови определяется высокий титр анти-HDV IgG, в то время как состояние после перенесенного ОВГ B+D характеризуется их низким титром. Репликация HDV определяется по выявлению сывороточной HDV РНК.

Общие принципы фармакотерапии

Единственное эффективное ЛС при ХГ D — α-интерферон, назначаемый в высокой дозе длительными курсами (10 МЕ 3 раза в неделю по 12 мес). Частота рецидивов может превышать 90%, однако у большинства пациентов удается существенно улучшить биохимические и гистологические показатели.

Литература

1. *Ивашкин В.Т., ред. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. — М.: Медицинские Вести; 2002; 29—58.*
2. *Буеверов А.О. Острый вирусный гепатит В. Consilium medicum 2002; 6: 282—5.*
3. *Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. Хронический гепатит В: факторы риска и лечение. Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2001; 2—6: 21—24.*
4. *Никитин И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра. Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2002; 6: 11—6.*
5. *Acute viral hepatitis. In: Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. Springer; 2002; 367—415.*

6. *Garsia G., Keefe E.B. Acute liver failure. In: Friedman L.S., Keeffe E.B. eds. Handbook of Liver Disease. New York: Churchill Livingstone; 1998; 15—26.*
7. *Chronic hepatitis. In: Kuntz E., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. Springer 2002: 625—648.*
8. *Farci P., Mandas A., Coiana A., et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. New Engl J Med 1994; 330: 88—94.*

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции

Указатель описаний ЛС

Нуклеозидные аналоги широкого спектра действия
Рибавирин

Производные амантана
Амантадин
Римантадин

Противовирусные ЛС разных групп
Озельтамивир

Эпидемиология

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются широко распространенными болезнями, которые на протяжении многих лет по численности превосходят все другие инфекционные заболевания вместе взятые. По данным ВОЗ, ОРВИ ежегодно болеет каждый третий житель планеты. В России ежегодно регистрируется около 30 млн. случаев ОРВИ, в том числе в Москве — более 2 млн. В структуре заболеваемости детей ОРВИ составляют не менее 70%. Однако и эти высокие показатели не отражают истинной распространенности респираторной инфекции, поскольку официальной регистрации подлежат лишь грипп и некоторые другие ОРВИ (аденовирусная инфекция, парагрипп, РС-инфекция).

По данным ВОЗ, грипп приводит к летальным исходам в 6% случаев. В целом с вирус-ассоциированными респираторными болезнями связано около 60% случаев смерти. Непосредственной причиной смерти обычно являются тяжелые осложнения (пневмонии, бронхиты, синуситы, отиты, энцефалопатия, бронхиальная астма).

По экономическим затратам ОРВИ занимают первое место среди всех патологий. В России ежегодный суммарный экономический ущерб от гриппа оценивается примерно в 40 млрд. руб. Один случай респираторной инфекции обходится государству в 3000—5000 руб. Затраты больного, включающие стоимость базового набора медикаментов, колеблются в пределах 450—3000 рублей.

В России в период 1991—2000 гг. произошли существенные изменения в структуре ОРВИ. В настоящее время менее четверти респираторных заболеваний приходится на грипп, а основную часть ОРВИ (до 85%) составляют респираторные вирусные инфекции негриппозной этиологии. Изменение структуры заболеваемости в значительной степени связано с достаточно широким применением вакцинации против гриппа.

Этиология

В настоящее время описано более 200 респираторных вирусов, способных вызывать острые инфекции дыхательных путей. Наиболее распространенными среди них являются вирусы гриппа, парагриппа, синцитиальные вирусы, ринавирусы, коронавирусы, аденовирусы. Эпидемии гриппа чаще обусловлены вирусами

типа А, среди которых в последние годы доминирует вирус гриппа А (H1 N1). Значительно реже эпидемии обусловлены вирусом гриппа В. Грипп типа С встречается в виде спорадических случаев, преимущественно среди детей.

Патогенез

Основные пути передачи ОРВИ:

- воздушно-капельный;
- контактно-бытовой.

Патогенез большинства вирусных респираторных инфекций изучен плохо. Патологический процесс при гриппе развивается быстро и включает несколько фаз:

- репликация и репродукция вируса в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей;
- вирусемия (10—14 сут) с характерными токсическими и токсико-аллергическими реакциями со стороны внутренних органов, прежде всего сосудистой и нервной систем;
- проникновение возбудителя во внутренние органы.

Вирусный антиген определяется в крови, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах и ткани головного мозга. В последние годы получены данные о способности вируса гриппа инфицировать лимфоциты и лейкоциты крови человека.

Главным звеном в патогенезе гриппа является поражение сосудистой системы, которое возникает вследствие токсического действия вируса и проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью их стенок, нарушением микроциркуляции. Эти изменения обусловливают появление у больных носовых кровотечений, геморрагической сыпи на коже и слизистых, кровоизлияний во внутренние органы. Сосудистые изменения играют ведущую роль и в развитии неврологических синдромов.

Важная роль в патогенезе гриппа принадлежит иммунным механизмам, особенно Т-лимфоцитам и их субпопуляциям, естественным киллерам (ЕК). Подавление функциональной активности Т-системы иммунитета, ЕК способствует развитию тяжелых форм заболевания с более длительной персистенцией вируса и развитием вторичных бактериальных осложнений.

Клинические признаки и симптомы

Грипп

Характерно быстрое прогрессирование симптоматики.

Общие симптомы

- лихорадка (39—40°С) возникает в первые часы от начала болезни;
- признаки токсикоза (озноб, головная боль, миалгии, артралгии, выраженная слабость вплоть до адинамии, цианоз губ, слизистой оболочки мягкого неба). При резком токсикозе возникает рвота, нарушение сознания (1—3%).

Органы дыхания:

- гиперемия, цианотичность, сухость слизистой оболочки полости носа, мягкого неба и задней стенки глотки, дыхание через нос обычно сохранено;
- отсутствие выраженного экссудативного компонента воспаления; скудное отделяемое серозного и серозно-слизистого характера;
- гиперемия конъюнктив;
- "запаздывание" катаральных симптомов от начала заболевания на несколько часов или 1—2 дня;
- сухой (в ряде случаев — влажный, с выделением необильной слизистой мокроты) кашель;
- при аускультации: дыхание жесткое, нередко прослушиваются сухие кратковременные хрипы.

Сердечно-сосудистая система:

- снижение артериального давления, приглушенность сердечных тонов с нежным систолическим шумом на верхушке;
- относительная брадикардия (у 40% больных гриппом).

ЦНС:

- от легких функциональных расстройств до серозных менингитов и тяжелых менингоэнцефалитов.

Осложнения

- **Пневмония —** развивается у 10—15% больных, чаще вызвана *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae.*
- **Бронхит.**
- **Поражения ЛОР-органов** (ринит, синусит, отит) — встречаются у 8—12%.
- **Миокардит (**2—3%) и **перикардит** — чаще у лиц пожилого возраста.
- **Миозит** и другие поражения мышц — могут развиться после гриппа типа В, чаще у детей, проявляются мышечными болями. Возможно развитие миоглобинурии с острым нарушением функции почек.
- **Обострения хронических заболеваний** (бронхиальная астма, хронический бронхит, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, заболевания почек и др.).
- **Синдром послевирусной астении** (усталость, "эмоциональные нарушения", различные психические расстройства) — развивается у 65% больных в течение 1 месяца после начала заболевания.

Парагрипп

Встречается чаще всего у маленьких детей, в 50—80% случаев протекает остро с высокой температурой тела. Другие симптомы: насморк, кашель, боль в горле. Возможно развитие крупа. У детей старшего возраста обычно протекает по типу простудного заболевания. Тяжелое затяжное течение, приводящее в ряде случаев к летальному исходу, возможно у лиц с иммунодефицитом.

Риновирусная и коронавирусная инфекции

Имеют сходные клинические проявления. Протекают по типу простуды. В начале заболевания отмечаются ринорея, чиханье, заложенность в носу, часто — боль в горле (может быть первым симптомом). Общие симптомы выражены слабо, лихорадка обычно отсутствует. Полное выздоровление в большинстве случаев наступает через 4—9 дней.

Аденовирусная инфекция

Чаще болеют дети (включая грудных), а также новобранцы. В большинстве случаев поражаются верхние дыхательные пути. Характерен сильный насморк. Может также проявляться пневмонией, бронхитом, фарингитом, конъюнктивитом.

Инфекции, вызванные респираторным синтициальным вирусом

У взрослых обычно проявляется симптомами простуды — насморком, кашлем, болью в горле. Возможны общие симптомы — недомогание, головная боль, лихорадка. Иногда (чаще в пожилом возрасте) развиваются бронхит и пневмония. Пневмония, трахеобронхит и бронхиолит также характерны для детей грудного возраста. Тяжело протекает у недоношенных детей, детей с врожденными пороками сердца, лиц пожилого возраста и пациентов с иммунодефицитом.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Клиническая картина ОРВИ недостаточно характерна, чтобы на основании ее можно было определить этиологию заболевания. Лабораторные диагностические методы предназначены для ранней (экстренной) или ретроспективной диагностики.

Вирус гриппа может быть выделен в мазках из горла и носоглотки в течение трех дней после начала заболевания. Вирус выделяют в культуре тканей. Иногда проводят культурирование на 10—11-дневных куриных эмбрионах (в амниотической или аллантоисной жидкости) в течение 48 ч (таким образом, достигается необходимое для обнаружения количество вируса). Для определения типа вируса требуется 1—2 дня. Ввиду сложности и длительности процедуры, такая диагностика имеет смысл только для определения этиологии локальной эпидемии.

Вирус парагриппа выявляют в культуре клеток по цитопатическому действию. Для выделения риновируса используют заражение культуры клеток носовой слизью или носовыми смывами. Синтициальный вирус выделяют в культуре клеток и идентифицируют серологическими методами.

С диагностическими целями также применяют:
- метод прямой и непрямой иммунофлуоресценции;
- серологический тест;
- реакцию связывания комплемента;
- реакция торможения гемагглютинации (HI);
- прямое определение антигена.

Рентгенологическое исследование легких при гриппе в ранние сроки показывает усиление сосудистого рисунка. Интерстициальные изменения не характерны для гриппа, но могут отмечаться при сочетании с респираторно-синцитиальной или аденовирусной инфекцией.

Дифференциальный диагноз

При постановке диагноза гриппа необходимо учитывать время года и вероятность эпидемии гриппа.

Для гриппа, в отличие от других ОРВИ, характерны резко выраженные симптомы токсикоза.

Дифференциальную диагностику гриппа следует проводить прежде всего с другими ОРВИ, протекающими с признаками поражения верхних дыхательных путей (парагриппом, аденовирусной, респираторно-синцитиальной, микоплазменной инфекциями).

Грипп следует дифференцировать также от других инфекционных заболеваний, характеризующихся лихорадкой и синдромом интоксикации.

Необходимость раннего установления диагноза до получения результатов лабораторного обследования обусловлена как задачами противоэпидемического режима, так и выбором правильной тактики лечения (своевременное назначение этиотропной терапии при гриппе).

Общие принципы фармакотерапии

Лечение необходимо начинать в первые двое суток после появления клинических симптомов заболевания. Наиболее эффективна противовирусная терапия, начатая в первые часы от начала заболевания. При гриппе типа А ЛС выбора является римантадин в связи с его высокой активностью (эффективность подтверждена в контролируемых исследованиях) и хорошей переносимостью. В последние годы показана эффективность нового противовирусного ЛС озельтамивир.

Грипп, вызванный вирусом А

ЛС выбора (схемы лечения):

Взрослым:

Римантадин[1] внутрь по 0,1г 2 р/сут 5 сут.

Детям:

Римантадин[2] внутрь по 5 мг/кг/сут (не более 0,15 г) в 2 приема 5 сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Взрослым:

Внутрь 2 р/сут 5 сут:

Амантадин[1] по 0,1г;

Озельтамивир по 0,075—0,15 г.

Детям:

Внутрь 5 сут:

Амантадин[2] по 5 мг/кг/сут (не более 0,15 г) в 2 приема;

Озельтамивир[3] по 0,075—0,15 г 2 р/сут.

Грипп, вызванный вирусами А и В

Взрослым и детям старше 12 лет:

Озельтамивир внутрь по 0,075—0,15 г 2 р/сут 5 сут.

Показания к госпитализации: тяжелые сопутствующие заболевания, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, гипертермия выше 40°С, нарушение сознания, рвота, судорожный и геморрагический синдромы, менингеальные признаки.

Ошибки и необоснованные назначения

Несвоевременное назначение этиотропных средств (позднее 48 ч от появления первых признаков болезни).

Лечение гриппа только с помощью средств симптоматической или патогенетической терапии.

[1] Лицам старше 65 лет — не более 0,1 г/сут

[2] Детям старше 1 года

[3] Детям старше 12 лет

Оценка эффективности лечения

Критерием эффективности терапии является исчезновение симптоматики. Продолжительность лихорадки при гриппе более 5 суток может свидетельствовать о наличии осложнений (См. статью "Клинические признаки и симптомы").

Лечение других ОРВИ

Тяжелые формы респираторно-синтициальной инфекции у детей

ЛС выбора (схемы лечения):

Рибавирин ингаляционно (через небулайзер) по 20 мг/мл/сут (6 г в 300 мл стерильной воды) в течение 18 ч 3—7 сут.

При других ОРВИ — лечение симптоматическое.

Профилактика гриппа

Вакцинопрофилактика

Эффективность иммунопрофилактики при гриппе доказана многолетним мировым опытом и является единственной мерой профилактики, рекомендованной ВОЗ. Для других ОРВИ этот метод не имеет серьезных перспектив в связи с полиэтиологичностью возбудителей. В список прививок МЗ РФ, проводимых по эпидпоказаниям, включены лица с высоким риском развития гриппа, его осложненного течения или летального исхода:

- старше 60 лет;
- страдающие хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющие ОРЗ дети дошкольного возраста, школьники;
- медицинские работники;
- работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений;
- воинские контингенты.

Вакцинацию против гриппа также рекомендуют как средство индивидуальной защиты от заболевания. Эффект вакцинации составляет 70—90%. У привитых лиц заболевание протекает в легкой форме и без осложнений. После вакцинации иммунитет вырабатывается через 14—28 суток, он кратковременный (6—12 мес) и типоспецифичный. В России зарегистрированы субъединичные и сплит-вакцины. В связи с изменением вируса каждый год ВОЗ дает рекомендации компаниям-производителям по штаммовому составу вакцин на предстоящий сезон. Все вакцины проходят сертификацию и обязаны соответствовать этому требованию. При заражении иммунизированных лиц другими разновидностями вируса гриппа заболевание протекает в более легкой форме. У привитых против гриппа детей отмечено снижение частоты ОРВИ.

Химиопрофилактику проводят лицам, тесно контактирующим с больным (включая членов семьи и медицинских работников), лицам с факторами риска (возраст старше 65 лет, тяжелые сопутствующие заболевания), детям, длительно, получавшим ацетилсалициловую кислоту (риск синдрома Рейя). Химиопрофилактика не заменяет вакцинации. Пациентам с факторами риска рекомендуется сочетанное проведение вакцинации и химиопрофилактики. Продолжительность химиопрофилактики у иммунизированных лиц — 14 суток. Химиопрофилактика наиболее эффективна в случае, когда ее проводят на протяжении всего периода эпидемии гриппа.

ЛС выбора (схемы лечения):

Взрослым:

Римантадин[1] внутрь по 0,1г 2 р/сут не менее 14 сут.

Детям:

Римантадин[2] внутрь по 5 мг/кг/сут (не более 0,15 г) в 2 приема не менее 14 сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Взрослым (до 65 лет):

Внутрь 2 р/сут:

Амантадин[1] по 0,1г не менее 10 сут;

Озельтамивир[3] по 0,075—0,15 г 5 сут.

Детям:

Внутрь:

Амантадин[2] по 5 мг/кг/сут (не более 0,15 г) в 2 приема не менее 10 сут;

Озельтамивир[3] по 0,075—0,15 г 2 р/сут 4—6 нед.

[1] Лицам старше 65 лет — не более 0,1 г/сут

[2] Детям старше 1 года

[3] Детям старше 12 лет

Литература

1. *Ващенко М.А., Тринус Е.К. Поражение нервной системы при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях. Киев: Здоровье; 1977.*
2. *Гендон Ю.З. Вакцинация 2001; 5 (17): 4—5.*
3. *Грищенко С.В., Савицкий Г.И., Крылов В.Ф. и др. Клеточный иммунитет при гриппе, осложненном пневмонией. Сов. Мед. 1983; 11: 7—10.*
4. *Исаева Е.И., Ровнова З.И., Полякова Т.Г., Вязов С.О. Частота выявления антигенов вирусов гриппа в лимфоцитах периферической крови доноров в зависимости от эпидемической активности вирусов гриппа А и В. Вопросы вирус. 1993; 4: 146—9.*
5. *Князева Л.Д., Кетиладзе Е.С., Крылов В.Ф. Течение пневмоний у больных гриппом при разных бактериальных ассоциациях. Сов. мед. 1982; 2: 92—4.*
6. *Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. — М.: Медицина; 1990.*
7. *Рудометов Ю.П., Уманский К.Г. и др. Энцефалиты, связанные с гриппозной инфекцией у взрослых. Журнал невропат. и психол. 1983; 3: 49—59.*
8. *Савицкий Г.И., Грищенко С.В., Крылов В.Ф. и др. Активность естественных киллеров у больных гриппом. Вопросы вирус. 1988; 3: 290—2.*
9. *Слепушкин А.Н., Бурцева Е.И., Беляев А.Л. Тактика вакцинопрофилактики гриппа на современном этапе. Вопр. вирус. 1996; 1: 34—6.*
10. *Фридман Э.А. и др. Эффективность гриппозных вакцин и пути ее совершенствования. В сбор. научн. трудов НИИ гриппа Проблемы конструирования гриппозных вакцин. — Л., 1988: 59—62.*
11. *Calfee D.P., Hayden F.G. New approaches to influenza chemotherapy. Neuraminidase inhibitors. Drugs 1998; 56: 537—53.*
12. *Nichol K.L., et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. New Engl J Medicine 1994; 22: 778—84.*
13. *Oxford J.S., et al. Targeting influenza virus neuraminidase — a new strategy for antiviral therapy. Drug Discovery Today 1998; 13: 448—56.*
14. *Pevear D.C., Tull T.M., Siepel M.E., et al. Activity of pleconaril against enteroviruses. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2109—15.*
15. *Stephenson I., Nicholson K.G. Chemotherapeutic control of influenza. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 6—10.*

Герпетические инфекции

Указатель описаний ЛС

Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой
Ацикловир 727
Валацикловир 736
Фамцикловир

Противовирусные ЛС разных групп
Пенцикловир

Эпидемиология

Герпетические инфекции — одни из наиболее распространенных инфекций человека — имеют различные клинические проявления. По данным ВОЗ, около 0,03% новорожденных инфицированы **вирусами простого герпеса** (ВПГ) и 1,5% — **цитомегаловирусами** (ЦМВ).

Генитальный герпес встречается все чаще, предположительно им инфицировано более 15% населения России. **Ветряная оспа** поражает преимущественно детей в возрасте от 1 до 14 лет. Чаще оно протекает по типу эпидемических вспышек в организованных детских коллективах. **Опоясывающий лишай** носит спорадический характер, встречается среди лиц любого возраста, но наиболее часто — после 50 лет. Заражение **вирусом Эпштейна—Барра** обычно наблюдается в раннем детском возрасте, антитела к нему имеют более 90% взрослых людей.

По данным ВОЗ, смертность от герпеса среди всех вирусных заболеваний находится на втором месте после гепатита (15 и 35,8% соответственно).

Этиология

Известно более 80 представителей семейства вирусов герпеса (ВГ) (*Herpesviridae*), из которых 8 типов патогенны для людей (**табл. 65**). Все они представлены ДНК-содержащими вирусами с единой морфологией, не дифференцируемой при электронной микроскопии.

Наиболее широко распространены ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ и ЦМВ. Предполагают, что ВПГ-2 является этиологическим фактором карциномы шейки матки. В качестве потенциально онкогенного агента рассматривают также ЦМВ.

В последние годы все чаще встречаются смешанные (микст) инфекции, вызванные ассоциацией возбудителей.

Патогенез

Основные пути передачи инфекции:
- контактно-бытовой;
- половой;
- трансфузионный;
- трансплантационный;
- воздушно-капельный (вирус *V. zoster*).

Таблица 65. Герпесвирусы и вызываемые ими заболевания

Типы герпесвирусов	Вызываемые заболевания
ВПГ-1 (вирус простого герпеса 1-го типа)	Поражение: кожи, слизистой оболочки ротовой полости, конъюнктивы или роговицы глаза; энцефалиты
ВПГ-2 (вирус простого герпеса 2-го типа)	Поражение слизистых оболочек половых органов, у новорожденных — центральной нервной системы
ВЗВ (вирус ветрянки)	Ветряная оспа, опоясывающий лишай, постгерпетическая невралгия; язвенно-некротическая форма опоясывающего герпеса (СПИД-индикаторный признак)
ЦМВ (цитомегаловирус)	Патология новорожденных; осложнения после трансплантации органов и костного мозга: интерстициальная пневмония, гастроинтестинальные расстройства, гепатиты
ВЭБ (вирус Эпштейна—Барра)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, рак носоглотки
ВГ-6	Фатальные интерстициальные пневмонии и инфекционные розеолы новорожденных
ВГ-7	Выделен у больных с синдромом хронической усталости
ВГ-8	Выделен из биоптата больного саркомой Капоши, ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями

Попадая в организм человека, вирус простого герпеса (ВПГ) пожизненно персистирует в нем, периодически вызывая рецидивы различной тяжести. ВГ (ВПГ и ЦМВ) находятся в латентном состоянии в виде L-PREP частиц в паравертебральных сенсорных ганглиях. В период обострения вирусы активизируются.

Персистенция ВГ в организме человека связана со способностью вирусов "ускользать" от иммунного пресса. ЦМВ и ВПГ обладают способностью повреждать клеточный иммунитет, оказывая иммуносупрессивное воздействие и проявляя свой онкогенный потенциал. Длительная персистенция вирусов приводит ко вторичному иммунодефициту, который, в свою очередь, способствует активации вирусов. В связи с этим в патогенезе заболевания большое значение имеет иммунокомпетентность организма.

Длительный хронический процесс приводит к негативной иммунной перестройке: развитию вторичной иммунной недостаточности, угнетению реакций клеточного иммунитета, снижению неспецифической защиты, выражающемуся в снижении α и γ ИФН-продуцирующей способности лейкоцитов, гипоиммуноглобулинемии и сенсибилизации к антигенам вируса.

При смешанной инфекции инфекционные агенты могут вступать в различные взаимоотношения. Возможны как взаимостимуляция (аддитивный эффект), так и угнетение одним агентом размножения других (интерференция). Так, при инфекции, вызванной генитальным герпесом и хламидиями, выделяется эндогенный интерферон (ИФН), снижающий или полностью подавляющий репродукцию вируса, что и обусловливает более легкое или даже латентное течение инфекции.

Реактивация ВПГ может происходить многократно, причем как на фоне моноинфекции, так и на фоне других инфекций (смешанная инфекция). Нарушения иммунной системы прогрессируют по мере повторных реактиваций. Длительная персистенция вирусов приводит к необратимости клеточных и тканевых процессов в органах и системах с последующим апоптозом. По последним данным, реактивация ВГ в ганглиях тройничного нерва и антигенемия коррелируют с повышением уровня цитокинов, в том числе ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α. Это является еще одним доказательством вовлеченности в патогенез реактивации латентных герпесвирусных инфекций (ВПГ, ЦМВ) системы ИФН и каскада цитокинов.

Клинические признаки и симптомы

У иммунокомпетентных лиц герпесвирусы могут циркулировать в организме бессимптомно, но у людей с иммуносупрессией способны вызвать тяжелые заболевания со смертельным исходом.

Герпетическая инфекция проявляется разнообразной клинической картиной, локализацией и тяжестью течения. Основные клинические проявления представлены в **таблице 65**.

Инфекции, вызываемые вирусами ВПГ-1, ВПГ-2, ВЗВ и ЦМВ, имеют тенденцию к прогрессированию и рецидивированию. При генитальном герпесе инфекция часто персистирует пожизненно, а рецидивы отмечаются в 50—75% случаев.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз герпетической инфекции в большинстве случаев основывается на клинических данных и анамнезе заболевания. К лабораторной диагностике прибегают лишь в трудных случаях.

Методы лабораторной диагностики включают:

- обнаружение морфологических изменений в инфицированных клетках;
- обнаружение вирусного антигена;
- тесты для определения антигена или ДНК ВГ с помощью полимеразной цепной реакции;
- серологические методы идентификации и определение титра герпесвирусных антител.

Общие принципы фармакотерапии

Эффективность лечения во многом определяется своевременностью диагностики. В частности, успех терапии при генитальном герпесе зависит от раннего выявления инфекционных агентов, вызывающих урогенитальные заболевания.

Несмотря на достаточно большое количество специфических противовирусных препаратов, герпетические заболевания остаются плохо контролируемыми, причины этого:

- разнообразие клинических поражений;
- отсутствие радикальных способов терапии (невозможность полного удаления вируса из организма);
- вариабельность чувствительности больных к используемым препаратам;
- развитие резистентности вируса к лекарственным средствам;
- выработка механизмов, способствующих собственному выживанию ВГ путем модификации эффективности иммунного ответа хозяина (молекулярная мимикрия, т.е. общие антигены вируса и тканей хозяина).

Чувствительность ВГ к противовирусным препаратам представлена в **таблице 66**. Максимальная эффективность антигерпетической терапии достигается при предварительном выявлении индивидуальной чувствительности лейкоцитов пациента к химиотерапевтическим средствам с помощью определения интерферонового и цитокинового статуса. Штаммы, устойчивые к ацикловиру, также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру, поэтому в этом случае следует использовать фоскарнет.

В комплексной терапии иногда применяют индукторы интерферона и другие иммуномодуляторы, однако их эффективность не доказана в клинических исследованиях.

Таблица 66. Чувствительность ВГ к противовирусным химиопрепаратам

ТК вирусов/ ДНК-полимераза	ЛС/ трифосфатные формы соответствующих ЛС (ФФФ)				
	Ацикловир/ФФФ	Пенцикловир/ФФФ	Ганцикловир/ФФФ	Соривудин/ФФФ	Фоскарнет/ФФФ
ВПГ-1	-/+	+/+	-/+	+/-	+/+
ВПГ-2	-/+	-/+	+/-	-/-	+/+
ВЗВ	-/+	-/+	-/-	+/+	+/+
ЦМВ	-/+	-/-	-/+	- //	+/+
ВЭБ	-/+	-/-	- //	- //	+/+

Простой герпес (ВПГ I и II)

Первичный клинический эпизод

Внутрь 5 сут:

Ацикловир по 200 мг 5 р/сут;

Фамцикловир по 250 мг 3 р/сут.

Внутрь 7 сут:

Валацикловир по 500 мг 2 р/сут.

При тяжелом течении длительность лечения может быть увеличена до 10 дней.

Рецидивирующий герпес (обострение)

Внутрь 10 сут:

Ацикловир по 200 мг 5 р/сут;

Валацикловир по 500 мг 2 р/сут.

Внутрь 5 сут:

Фамцикловир по 125 мг 2 р/сут.

Профилактическое лечение (супрессивная терапия для профилактики клинически выраженных и латентно протекающих рецидивов герпетической инфекции)

Внутрь (длительность терапии определяется индивидуально):

Ацикловир по 400 мг 2 р/сут;

Валацикловир по 500 мг 1 р/сут;

Фамцикловир по 250 мг 2 р/сут.

Наружная терапия при простом герпесе в любой клинической стадии

Ацикловир (крем 3% и 5%) 5 р/сут 5—10 сут;

Пенцикловир каждые 2 ч днем 4 сут.

Герпес Varicella zoster

При инфекциях, вызываемых вирусом *V. zoster* (в том числе боли при острой и постгерпетической невралгии), показано:

Внутрь 3 р/сут 7 сут:

Валацикловир по 1000 мг.

Фамцикловир по 250 мг (при постгерпетической невралгии — по 500 мг).

Литература

1. *Григорян С.С. Индукторы интерферона: действие на интерфероновый статус в норме и патологии [диссертация]. — М., 1992.*
2. *Джумиго П.А. Интерферонообразование и продукция специфических антител в процессе комбинированной терапии реафероном и антиоксидантами у больных простым рецидивирующим герпесом [диссертация]. — М., 1990.*
3. *Ершов Ф.И., Чижов Н.П. Лечение вирусных инфекций. Клиническая фармакология и терапия 1995; 4. 75—8.*
4. *Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. — М., 1995, 314.*
5. *Маслюкова Т.М., Ванько Л.В., Атаева Г.Б. и др. Клинико-иммунологическая характеристика новорожденных у матерей с цитомегаловирусной инфекцией и генитальным герпесом. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 1993; 38(5): 6—9.*
6. *Матвеева Н.К., Файзуллин Л.З. и др. Особенности состояния иммунной системы у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий хламидийной и вирусной этиологии. Акушерство и гинекология. 1995; 1: 45—8.*
7. *Оспельникова Т.П., Григорян С.С., Евсеев А.А., Бесаева Т.П., Денисова Е.Н., Коваленко А.Л., Ершов Ф.И. Эффективность циклоферона в лечении вирусассоциированных воспалительных гинекологических заболеваний. Вопр. вирус. 1999; 3: 130—3.*
8. *Посевая Т.А., Цукерман В.Г. и др. Роль герпетической инфекции при эпителиальных дисплазиях шейки матки и опыт лечения противогерпетическими препаратами. Вопр. вирус. 1991; 1: 78.*
9. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммунитет и генитальный герпес. — Н. Новгород—Москва; 1997.*
10. *Agut H. Le cytomegalovirus en pediatrie. Semin hop Paris 1988; 64 (16):1103—9.*
11. *Kinghorm G.R. Epidemiology of genital herpes. J Internat Med Res 1994; 22 (Suppl 1): 14—23.*
12. *Reyburn H.T., Mandelboim O., et al. The class I MHC homologue of human cytomegalovirus inhibits attack by natural killer cells. Nature 1997; 386 (3): 514—7.*

Цитомегаловирусная инфекция

Указатель описаний ЛС

Противовирусные ЛС разных групп
Фоскарнет натрия*

Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой
Ганцикловир

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к широко распространенным антропонозным вирусным заболеваниям и имеет многообразные клинические проявления.

Эпидемиология

Антитела к цитомегаловирусам (ЦМВ) обнаруживают в среднем у 90—95% взрослого населения. Из органов мочеполовой системы ЦМВ выделяют у 3—35% мужчин и женщин. Врожденная ЦМВИ (пренатальная и перинатальная) является наиболее частой врожденной инфекцией. В США ее диагностируют у 0,2—2% (30 000—40 000) новорожденных. Постнатальная ЦМВИ встречается у детей первых лет жизни в разных странах с частотой от 8—13% до 42—55%. Инфицирование наиболее часто происходит в возрасте до 5—6 лет. Вторым критическим периодом инфицирования является возраст 16—30 лет.

Этиология и патогенез

Возбудителем заболевания является цитомегаловирус.

Группы высокого риска инфицирования ЦМВ:
- новорожденные;
- пациенты после трансплантации органов или костного мозга/стволовых клеток;
- больные СПИДом;
- реципиенты крови и ее препаратов.

Пути передачи инфекции:
- вертикальный (от матери ребенку в период беременности);
- через молоко матери при грудном вскармливании;
- контактно-бытовой;
- половой;
- трансфузионный.

Во время беременности возможно первичное инфицирование (0,7—4%, в среднем 2%), реактивация ЦМВИ или реинфекция. Наибольший риск для плода представляет первичная инфекция на ранних сроках гестации. При первичном инфицировании вирус передается плоду в 35—50% случаев, при реактивации ЦМВИ или реинфекции — в 0,2—2% случаев. В передаче инфекции значительную роль играет состояние иммунной системы матери, титр материнских антител, а также локализация и вирулентность вируса. Материнский иммунитет не только ограничивает передачу инфекции, но и определяет течение ЦМВИ у плода.

В детском возрасте возможна передача инфекции от матери или от других детей, выделяющих вирус. Источником инфекции являются дети с субклинической формой инфекции. В возрасте 16—30 лет передача ЦМВ осуществляется главным образом половым путем.

При переливании крови риск инфицирования составляет 0,4—2,4%. В настоящее время неясно, является ли инфекция результатом эндогенной реактивации вируса или реинфекции у серопозитивных реципиентов. Источники инфекции у больных, перенесших трансплантацию солидных органов или костного мозга, также не совсем ясны. Важную роль здесь могут играть инфицированные ЦМВ эндотелиальные клетки. У этих пациентов возможно первичное инфицирование, эндогенная реактивация инфекции или реинфекция.

После первичного инфицирования ЦМВ может долго персистировать в организме, находясь в латентном состоянии, при этом он может локализоваться в любом органе, однако центральную роль в персистировании герпесвирусов, включая ЦМВ, играют клетки, принимающие участие в гемопоэзе. Реактивация вируса возможна в любое время.

ЦМВИ, по-видимому, играют важную роль в патогенезе **воспалительных и пролиферативных сосудистых заболеваний**. Обнаружение вирусного антигена и ДНК ЦМВ в гладкомышечных клетках артерий коррелирует с пролиферацией этих клеток и лимфатическими инфильтратами, наблюдающимися при ЦМВИ. Часто ДНК ЦМВ обнаруживают при рестенозе коронарных артерий после ангиопластики. В эксперименте на крысах подтверждено, что ЦМВИ является одной из причин развития атеросклероза после пересадки сердца. Сосудистые поражения почечного трансплантата также могут быть обусловлены ЦМВИ.

ЦМВ подвергается репликации **в мочевых путях** и выделяется с мочой. Вирус обнаружен в проксимальных почечных канальцах, петле Генле и почечных клубочках. У здоровых людей проникновение ЦМВ в почки, как правило, не вызывает дисфункции органа. Обсуждается возможность развития почечной недостаточности при поражениях почек ЦМВ после трансплантации почки.

При субклинической форме ЦМВИ мононуклеарные инфильтраты с типичными цитомегаловирусными клетками обнаруживают **в печени** (особенно в области портальных трактов). У новорожденных цитомегаловирусные клетки находят в эпителии желчных протоков, в меньшем количестве — в капиллярах эндотелия и крайне редко — в клетках паренхимы печени. У взрослых обнаруживают гепатоциты, инфицированные ЦМВ.

Цитомегаловирусное поражение **ЖКТ** чаще наблюдается у пациентов со СПИДом или другими формами иммунодефицита. Наиболее часто поражаются пищевод, тонкая и толстая кишки, прямая кишка, однако возможно поражение всех отделов ЖКТ. Цитомегаловирусные антигены были выявлены в кишечных инфильтратах.

Инфицированию часто подвергаются **органы бронхолегочной системы**, включая слизистую оболочку верхних дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, сердца или легких. Инфицированные клетки находят главным образом в альвеолах и эпителии бронхов.

В ЦНС выявлено поражение нервных клеток и глии.

Клинические признаки и симптомы

У иммунокомпетентных пациентов ЦМВИ, как правило, не проявляется клинически. В редких случаях может наблюдаться клиническая картина, напоминающая инфекционный мононуклеоз, который невозможно отличить от мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна—Барра. ЦМВ обусловливает около 10% всех случаев инфекционного мононуклеоза.

У пациентов с иммуносупрессией риску инфицирования подвержен практически каждый орган, поэтому ЦМВИ может иметь разнообразные клинические проявления, включая угрожающие жизни

и приводящие к летальным исходам. Почти все больные СПИДом являются ЦМВ-серопозитивными с высоким риском реинфицирования. Наиболее частым проявлением ЦМВИ при СПИДе является ретинит (85%), который без лечения неминуемо приводит к потере зрения. Почти у 20—25% больных развивается симптоматика цитомегаловирусного ретинита, указывающего на поражение ЦНС. В большинстве случаев инфицированию подвергаются ЦНС (диффузные энцефалопатии) и в 2—13% — органы ЖКТ (эзофагит, гастрит и энтерит). Более чем у 40% больных СПИДом развивается генерализованная форма ЦМВИ. Летальность при генерализованной форме составляет 11—20%.

У пациентов после трансплантации активная форма ЦМВИ встречается в 38—96% случаев.

У детей, рожденных от иммунокомпетентных матерей, клинические симптомы заболевания проявляются редко. Клиническая картина ЦМВИ у детей, родившихся здоровыми у матерей, инфицированных ЦМВ, может проявляться в более старшем возрасте (например,через несколько лет у 5—15% детей можно выявить нарушения слуха различной тяжести).

У детей, рожденных у матерей с первичной инфекцией, проявления ЦМВИ наблюдаются в 8—10% случаев. Наблюдаются как поражения средней тяжести (гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, петехии, микроцефалия, ретинит и гепатит), так и серьезные — при генерализованной форме. У новорожденных описаны генерализованные и локальные поражения ЦНС. Летальность при генерализованной форме составляет 11—20%.

У большинства реципиентов после переливания крови ЦМВ инфекция остается бессимптомной.

Угрозу для жизни могут представлять тяжелые поражения ЖКТ и бронхолегочной системы, а также бактериальная, грибковая или протозойная суперинфекция.

После трансплантации костного мозга самым тяжелым осложнением считается интерстициальная цитомегаловирусная пневмония, которая диагностируется в 10—15% случаев. Несмотря на химиотерапию, у 80—90% больных пневмония вызывает летальный исход. У больных, перенесших трансплантацию печени, к числу серьезных осложнений относится гепатит, который может приводить к печеночной недостаточности и необходимости повторной пересадки печени.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагностика ЦМВИ основывается на выявлении симптомов поражения того или иного органа и выявления ЦМВ в нем. Например, диагноз цитомегаловирусной пневмонии основывается на клинической картине заболевания и определении ЦМВ в бронхоальвеолярных смывах.

В ранние сроки беременности необходимо определение анти-ЦМВ антител. При клинических проявлениях заболевания и/или активной инфекции во время беременности важно определить, является ли она первичной или реактивацией/реинфекцией. Схема диагностики ЦМВИ во время беременности представлена на **рисунке 16**.

У новорожденных ЦМВИ можно диагностировать методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или культуральным методом выявления вируса в моче.

В трансплантологии важное значение имеет диагностика ЦМВИ у донора и реципиента до операции и как можно более раннее выявление активной ЦМВИ после трансплантации. В этом случае наиболее часто определяют анти—ЦМВ антитела. Методом выбора являются ПЦР и тест на антигенемию. На **рисунке 17** представлена схема диагностики ЦМВИ в трансплантологии.

У больных СПИДом количество ДНК, определяемой в лейкоцитах или плазме крови, выше при поражении ЦМВ внутренних органов. Альтернативой ПЦР служит тест на антигенемию. Оба теста также используют для контроля терапии. На **рисунке 18** представлена схема диагностики ЦМВИ у пациентов со СПИДом.

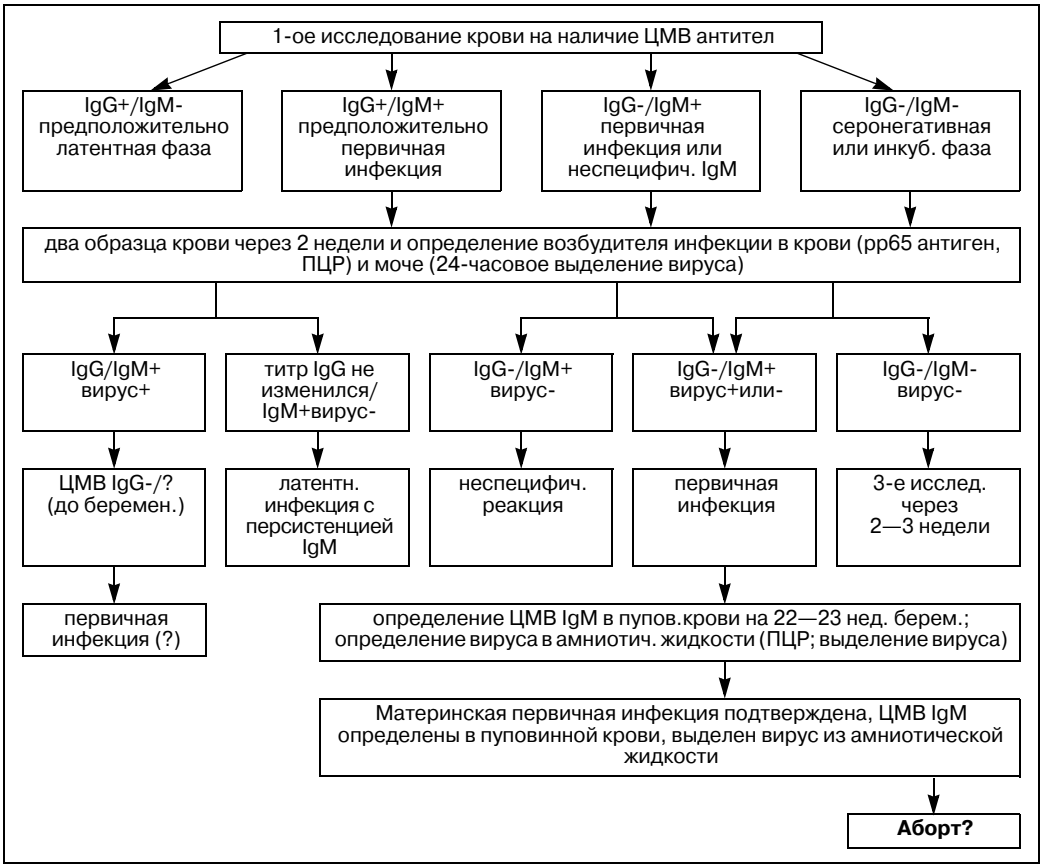

Рисунок 16. Диагностика ЦМВИ во время беременности

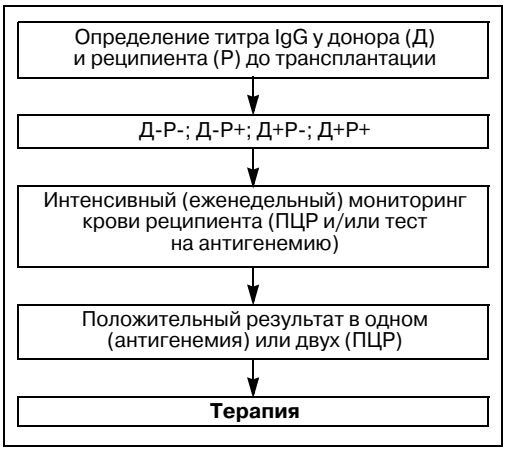

Рисунок 17. ЦМВ-диагностика в трансплантологии

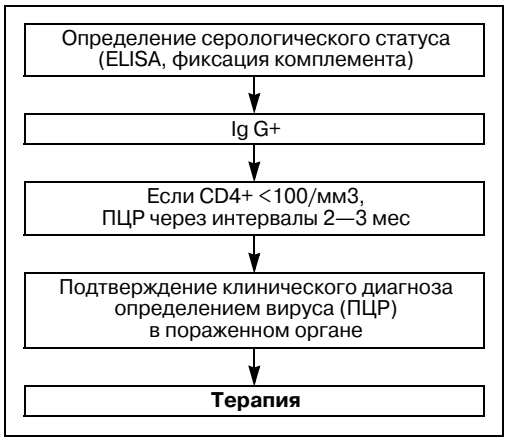

Рисунок 18. Диагностика ЦМВИ у больных СПИДом

Общие принципы фармакотерапии

Такие проявления ЦМВИ, как гепатит, эзофагит, колит успешно поддаются лечению. Исход лечения в значительной степени зависит от своевременности диагностики и назначения адекватной терапии.

Для лечения цитомегаловирусного ретинита, колита, эзофагита, пневмонии и других поражений внутренних органов или тяжелой системной ЦМВИ без выявленных поражений внутренних органов используют ганцикловир и фоскарнет натрия*.

Начальная терапия

Ганцикловир в/в инфузионно (в течение 1 ч с постоянной скоростью) по 5 мг/кг каждые 12 ч 14—21 сут;

Фоскарнет натрия в/в инфузионно (в течение 30 мин) 60 мг/кг (в 5% р-ре глюкозы или 0,9% р-ре NaCl) 3 р/сут, затем по 90—120 мг/кг в качестве поддерживающей терапии.*

Фоскарнет натрия* инфузионно вводят в центральные вены по 24 мг/мл или в периферические вены по 12 мг/мл.

Поддерживающая терапия

Ганцикловир в/в инфузионно (в течение 1 ч с постоянной скоростью) по 6 мг/кг 5 р/ нед или по 5 мг/кг 1 р/сут ежедневно.

При цитомегаловирусном ретините комбинированное лечение ганцикловиром и фоскарнетом натрия* позволяет продлить ремиссию заболевания. Более эффективно внутриорбитальное введение ганцикловира и/или фоскарнета натрия*. Однако внутриорбитальное введение может приводить к серьезным осложнениям — отслойке сетчатки или инфицированию другого глаза, поэтому местную терапию нужно сочетать с систематическим внутривенным назначением ганцикловира и/или фоскарнета натрия*. В клинических испытаниях показана высокая эффективность валганцикловира у больных с цитомегаловирусным ретинитом на фоне СПИДа.

Для поддерживающей терапии цитомегаловирусного ретинита **пациентам с ослабленным иммунитетом** назначают:

Ганцикловир в/в инфузионно (в течение 1 ч с постоянной скоростью) по 1г 3 р/сут или по 0,5 г 6 р/сут

Пациенты, перенесшие трансплантацию

Лечение пациентов, перенесших трансплантацию солидного органа или костного мозга, следует начинать в случае положительной ПЦР в двух последовательно взятых клинических образцах или выявлении > 5/100 000 антиген-положительных клеток. Несмотря на лечение, более $^{2}/_{3}$ больных после трансплантации органов умирают от пневмонии, поэтому обсуждаются новые подходы к лечению, в частности, проведение коротких курсов, снижающих риск развития резистентности и токсического действия лекарственных препаратов. У пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга эффективность профилактического назначения противовирусных препаратов не доказана. Ганцикловир позволяет уменьшить частоту и тяжесть осложнений, вызванных ЦМВ, в раннем периоде после трансплантации костного мозга, однако он не влияет на продолжительность жизни у этих пациентов, что может быть частично связано с увеличением частоты суперинфекций (бактериальной, грибковой).

Для профилактики и лечения ЦМВИ у лиц с иммуносупрессией эффективен новый противовирусный препарат валганцикловир.

Во многих медицинских центрах мира стала стандартной пассивная иммунопрофилактика ЦМВИ с помощью иммуноглобулинов. В настоящее время обсуждается эффективность профилактического назначения иммуноглобулина у пациентов после трансплантации.

Вакцина против ЦМВ до сих пор не создана. В стадии разработки находится субъединичная вакцина из белка вирусной оболочки gB.

В комплексной терапии ЦМВИ применяют индукторы интерферона и другие иммуномодуляторы.

Профилактика

С целью профилактики ЦМВИ необходимо внедрять методы широкого выявления первичной инфекции у беременных.

Для профилактики ЦМВ у ВИЧ-положительных лиц с факторами риска цитомегаловирусной инфекции назначают ганцикловир.

Литература

1. *Boppana S.B., Pass R.F., Britt W.J. et. al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 93—9.*
2. *Bowden R.A. Cytomegalovirus infections in transplant patients: methods of prevention of primary cytomegalovirus. Transplant Procob 1991; 23: 136—8.*
3. *Chandler S.H., Alexander E.R., Holmes K.K. Epidemiology of cytomegaloviral infection in heterogeneous population of pregnant women. J Infect Dis 1985; 152: 249—56.*
4. *Dieterich D.T., Rahmin M. Cytomegalovirus colitis in AIDS: presentation in 44 patients and a review of the literature. J Acquir Immune Defic Syndr 1991; 4 (Suppl 1): S29—35.*
5. *Drew W.L., Mintz L., Miner R.S., et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. J Infect Dis 1981; 143: 188—92.*
6. *Emanuel D., Cunningham I., Jules-Elysee K., et al. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high-dose intravenous immune globulin. Ann Intern Med 1988; 109: 777—82.*
7. *Francisci D., Tosti A., Baldelli F., et al. The pp65 antigenemia test as a predictor of cytomegalovirus-induced end-organ disease in patients with AIDS. AIDS 1997; 11: 1341—5.*
8. *Gnann J.W., Ahlmen J.J., Svalander C. et al. Inflammatory cells in transplanted kidneys are infected by human cytomegalovirus. Am J Pathol 1988; 132: 239—48.*
9. *Grattan M.T., Moreno-Cabral C.E., Starnes V.A. et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. JAMA 1989; 261: 3561—66.*
10. *Griffiths P.D., Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. Br J Obstet Gynaec 1984; 91: 307—15.*
11. *Hammitt D.G., Aschenbrenner D.W., Williamson R.A. Culture of cytomegalovirus from frozen-thawed semen. Fertil Steril 1988; 49: 554—7.*
12. *Hendrix M.G., Salimans M.M., van-Boven C.P. et al. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. Am J Pathol 1990; 136: 23—8.*
13. *Ho M., Cytomegalovirus biology and infection. Plenum Medical Book Co., York, 1991.*
14. *Klemola E., Kaariainen L. Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infections mononucleosis. Brit Med J 1965; 2: 1099—102.*
15. *Ljungman P., Engelhard D., Link H. et al. Treatment of intestitial pneumonitis due to cytomegalovirus with ganciclovir and intravenous immune globulin: experience of European Bone Marrow Transplant Group. Clin Infect Dis 1992; 14: 831—5.*

Глава 25. ВИЧ-инфекция и СПИД

Указатель описаний ЛС

Ингибиторы протеаз
Ампренавир 714
Индинавир 770
Нельфинавир
Ритонавир 864
Саквинавир 872

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Делавердин*
Ифавиренц
Невирапин 830
Абакавир 698
Диданозин 748
Залцитабин 757
Зидовудин 762
Ламивудин 797
Ставудин 882

Для ВИЧ-инфекции характерны медленное, прогрессирующее течение, пестрота клинических проявлений и неблагоприятный прогноз.

К настоящему времени число ВИЧ-инфицированных в мире превышает 30 млн., а умерших от этой инфекции — 6 млн. человек. Ежедневно в мире заражается более 5 тысяч человек, что дает основание говорить о пандемии СПИДа. Лечение ВИЧ-инфекции зависит от стадии заболевания, конкретных клинических проявлений и включает собственно антиретровирусную терапию (АРВТ) и лечение оппортунистических заболеваний.

Современные методы лечения ВИЧ-инфекции дают максимальный клинический эффект и снижение смертности на 40%. При этом отмечаются достоверное снижение вирусной нагрузки, увеличение продолжительности и качества жизни больных, вплоть до предполагаемого полного излечения.

Этиология

Заболевание вызывают два вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Считается, что ВИЧ-1 преимущественно распространен в Европе, Америке, Азии, Центральной, Южной и Восточной Африке; ВИЧ-2 — в Западной Африке.

Патогенез

ВИЧ избирательно связывается с рецепторами лимфоцитов-хелперов (CD4), инфицирует клетки, воспроизводит свою структуру с помощью этих клеток, постепенно их разрушает и инфицирует новые. В первые месяцы после инфицирования нормальное количество клеток (800—1300 CD4/мкл) может снизиться на 40—50%. Через шесть месяцев в результате иммунного ответа количество вирусов стабилизируется на индивидуальном уровне. В последующие годы происходит снижение количества CD4, при уровне клеток менее 200/мл появляются характерные клинические признаки СПИДа. Количество вирусов (вирусная нагрузка) и количество CD4 являются важнейшими прогностическими факторами течения и исхода заболевания.

Классификация ВИЧ-инфекции

Имеются два подхода, один из них отражает стадии развития инфекции:

- заражение вирусом ВИЧ;
- первичная инфекция ВИЧ;
- сероконверсия;
- латентный период инфекции с наличием или отсутствием генерализованной лимфаденопатии;
- стадия ранних клинических проявлений инфекции ВИЧ;
- СПИД;
- поздняя стадия инфекции ВИЧ.

Другой подход к классификации инфекции ВИЧ определяет стадийность процесса в зависимости от клинических проявлений и степени нарушения функции иммунной системы по количеству CD4-клеток:

- Бессимптомная инфекция/Генерализованная лимфаденопатия/Острая инфекция ВИЧ
  - — **A1 —** CD4 > 500/мкл (> 29%);
  - — **A2 —** 200—499/мкл (14—28%);
  - — **A3 —** < 200/мкл (< 14%).
- Стадия клинических проявлений (без симптомов характерных для стадий А и С)
  - — **B1 —** CD4 > 500/мкл (> 29%);
  - — **B2 —** 200—499/мкл (14—28%);
  - — **B3 —** < 200/мкл (< 14%).
- СПИД, стадия клинических проявлений
  - — **C1 —** CD4 > 500/мкл (> 29%);
  - — **C2 —** 200—499/мкл (14—28%);
  - — **C3 —** < 200/мкл (< 14%).

Согласно современным представлениям пациентов стадии А3, В3, С3 относят к СПИДу на основании клинических признаков.

Клинические признаки и симптомы СПИДа

- Пневмоцистная пневмония (28%).
- Нарушения, связанные с ВИЧ: потеря веса более чем на 10% в сочетании с хронической диареей (стул более двух раз в сутки в течение более 30 суток) или хроническая усталость с документированной лихорадкой (в течение более 30 суток) (14%).
- Кандидоз пищевода, трахеи, бронхов, легких (11%).
- Саркома Капоши у лиц моложе 60 лет (6%).
- Цитомегаловирусная инфекция, за исключением поражения печени, селезенки, лимфатических узлов; цитомегаловирусное поражение глаз (6%).
- Диссеминированный, или легочный туберкулез (5%).
- Бактериальная пневмония, повторная (более двух раз в течение года) (4%).
- Диссеминированная инфекция *Mycobacterium avium* (4%).
- Деменция, связанная с ВИЧ (4%).
- Криптококкоз внелегочный (4%).
- Простой герпес с поражением слизистых и кожи (продолжительностью более одного месяца) или бронхов, пневмонита, эзофагита (4%).
- Токсоплазмоз внутренних органов (3%).
- Неходжкинская В-клеточная или неизвестного фенотипа, или гистологически низкодифференцированная лимфома, или иммунобластная саркома (2,2%).
- Криптоспоридиоз с диареей (1,6%).
- Внелегочный гистоплазмоз (0,7%).
- Прогрессирующая множественная лейкоэнцефалопатия (0,7%).
- Инвазивный рак шейки матки (0,3%).
- Кокцидиоидомикоз внелегочный (0,3%).
- Повторная септицемия, вызванная *сальмонеллами (не S. Typhi)* (0,2%).
- Изоспориоз с диареей (более одного месяца) (0,1%).
- Внекишечный стронгилоидоз.
- Нокардиоз.
- Синдром усталости, связанный с ВИЧ.

Лабораторная диагностика и контроль лечения

Измерение вирусной нагрузки

Измерение ВН методом RT-PCR при первичной диагностике ВИЧ, а в отсутствии лечения — каждые 3—4 мес (**табл. 67**). Измерение ВН необходимо проводить непосредственно перед началом АРВТ и через

Таблица 67. Показания для исследования вирусной нагрузки

Клинические показания	Информация	Использование
Синдром, сходный с острой инфекцией ВИЧ	Подтверждение диагноза при отрицательном или неопределенном результате исследования антител ВИЧ	Диагностика*
Первоначальная оценка вновь диагностированной инфекции ВИЧ	Исходный уровень вирусной нагрузки	Решение о начале или отсрочке терапии
Каждые 3—4 мес у пациентов, не получающих лечения	Изменение вирусной нагрузки	Решение о начале терапии
2—8 нед после начала АРВТ	Начальная оценка эффективности препаратов	Решение о продолжении или изменении терапии
3—4 мес после начала терапии	Максимальный эффект терапии	Решение о продолжении или изменении терапии
Каждые 3—4 мес после начала терапии	Продолжительность эффекта АРВТ	Решение о продолжении или изменении терапии
Изменение состояния пациента или достоверное снижение количества $CD4^{+}$ Т-клеток	Связь изменения состояния с уровнем ВН	Решение о продолжении, начале или изменении терапии

* Острое заболевание (бактериальная пневмония, туберкулез, инфекция вирусом простого герпеса, пневмоцистная пневмония и др.) и иммунизация могут вызвать повышение ВН на 2—4 нед; исследование ВН в это время проводить не следует. Результаты измерения ВН подтверждаются повторным исследованием перед началом или внесением изменений в лечение.

2—8 недель после начала лечения. Повторное измерение оценивает эффективность терапии по снижению ВН (~ 1,0 log) к 2—8-й неделе. К 16—20-й неделе ВН должна уменьшиться и оказаться ниже предела разрешения метода (< 500 копий /мл). В процессе лечения исследование необходимо повторять каждые 3—4 мес для оценки эффективности терапии. После 6 месяцев эффективной терапии ВН должна быть ниже 50 копий/мл. Если ВН определяется через 16—20 недель лечения (повторные исследования), необходимо внести изменения в лечение. Достоверным изменением ВН считается не менее чем трехкратное (0,5 log) снижение или увеличение уровня. ВН не измеряют раньше 4 недель после любой интеркуррентной инфекции, обострения хронического заболевания или иммунизации.

Измерение количества лимфоцитов-хелперов

Количество $CD4^{+}$ при первичной диагностике, а затем каждые 3—6 месяцев. Существенное уменьшение количества $CD4^{+}$ составляет снижение более чем на 30% от нормативного абсолютного количества клеток и на 3% от относительного показателя.

Определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам

Определение резистентности ВИЧ к АРВП (генотипическое исследование — выявление мутаций в генах, кодирующих обратную транскриптазу или протеазу, и фенотипическое исследование [рекомбинантное фенотипирование] — определяет концентрацию АРВП, подавляющую репликацию вирусов на 50% [IC_{50}] или 90% [IC_{90}]. При наличии 10—20% резистентных вирусов в популяции эти методы могут их не обнаружить.

Лечение пациентов с бессимптомной инфекцией ВИЧ

В пользу начала лечения свидетельствуют максимальная супрессия репликации вирусов, повышение качества и продолжительности жизни, снижение риска резистентности к ЛС и передачи вирусов. Аргументами против лечения являются сужение спектра ЛС для дальнейшего лечения, неизвестная длительность эффективности, отсутствие данных о токсичности ЛС при постоянном применении.

Цель лечения

Первичной целью АРВТ являются максимальная и продолжительная супрессия

Таблица 68. Положительные и отрицательные стороны применения режимов, сочетающих препараты различных классов

Описание режима	Положительные стороны	Отрицательные стороны
Режим ВААРВТ, основанный на ИП		
Осложнения лекарственного взаимодействия Значительное подавление активности цитохрома Р450; ритонавир — наиболее мощный ингибитор, но этот эффект может быть вызван и другими ИП **Влияние на лечение в будущем** Сохранение ННИОТ для применения в случае неэффективности лечения. Резистентность к одному ИП приводит к перекрестной резистентности к другим ИП	▪ Доказанная клиническая, вирусологическая и иммунологическая эффективность ▪ Продолжительный эффект, иногда наблюдающийся даже при неполной супрессии вирусов ▪ Резистентность связана со множественными мутациями ▪ Подавляет два механизма репликации вирусов (обратная транскриптаза и протеаза)	▪ Могут быть трудности с применением препаратов и приверженностью лечению ▪ Отдаленные побочные эффекты включают липодистрофию*, гиперлипидемию и устойчивость к инсулину
Режим ВААРВТ, основанный на ННИОТ		
Осложнения лекарственного взаимодействия ▪ Редкое лекарственное взаимодействие по сравнению с ИП Возможность применения ИП в дальнейшем **Влияние на лечение в будущем** ▪ Резистентность обычно приводит к перекрестной резистентности внутри класса ННИОТ	▪ Нет побочных эффектов, связанных с ИП ▪ Обычно легко переносится	▪ Совместимость с режимами, использующими ИП в плане клинических исходов, неизвестна ▪ Резистентность возникает при единичных или ограниченных мутациях
Режим трех НИОТ (сохранение ИП и ННИОТ)		
Осложнения лекарственного взаимодействия ▪ Могут быть проблемы с применением обычно используемых лекарственных препаратов **Влияние на лечение в будущем** ▪ Возможность применения ИП и ННИОТ в дальнейшем ▪ Ограниченная перекрестная резистентность с НИОТ	▪ Проще в использовании и выше приверженность к лечению по сравнению с ИП ▪ Отсутствие побочных эффектов, характерных для ИП и ННИОТ. Резистентность к 1 НИОТ не приводит к перекрестной резистентности внутри класса	▪ Совместимость с режимами, включающими ИП, в отношении клинических результатов неизвестна ▪ Длительная вирусологическая эффективность при высокой исходной ВН может быть недостаточной

* Некоторые побочные эффекты, обычно связанные с применением ИП, такие как липодистрофия, могут быть связаны не только с использованием режимов, содержащих ИП.

ВН, восстановление или защита функции иммунной системы, улучшение качества жизни, снижение летальности и смертности инфицированных ВИЧ.

Высокоактивная АРВТ (ВААРВТ) приводит к повышению количества $CD4^+$ на 100—200 кл/мл и более. Повышение количества $CD4^+$ отражает степень супрессии вирусов, а значительное увеличение может наблюдаться при неполной супрессии ВН и не указывает на плохой прогноз.

Несмотря на то, что у 70—90% пациентов, впервые получивших АРВТ, достигается максимальное снижение ВН к 6—12-му месяцу лечения, только у 50% отмечается высокий уровень клинических результатов.

Прогностическими факторами вирусологической эффективности являются:
- низкая исходная ВН;
- высокое количество $CD4^+$;
- быстрое снижение виремии до уровня менее 50 копий/мл;
- адекватный уровень АРВП в сыворотке.

Одним из путей повышения эффективности лечения является рациональная замена ЛС и режимов их применения (**табл. 68).**

Начало терапии у пациентов с бессимптомной ВИЧ

Лечение должно вызывать максимальную супрессию вирусов. В **таблице 69** представлены рекомендации по началу и режиму лечения. Любой пациент с количеством $CD4^+ < 500$/мл и ВН > 30 000 (RT-PCR) копии/мл плазмы нуждается в лечении.

Подходы

Агрессивный — у большинства пациентов с ранней инфекцией. Всем пациентам с количеством $CD4^+ < 500$/мкл следует начинать лечение до иммуносупрессии точно так же, как пациентам с более высоким количеством $CD4^+$ и ВН > 20 000 (RT—PCR) копий/мл плазмы (**табл. 69**).

Менее агрессивный — "отсроченное лечение" до появления клинической симпто-

Таблица 69. Показания к АРВТ на основе определения CD4+ и ВН

$CD4^+$ кл/мкл	ВН (копий/мл)		
	< 5000	5000—30 000	> 30 000
< 350	Рекомендовано лечение	Рекомендовано лечение	Рекомендовано лечение
350—500	Обсуждается лечение	Рекомендовано лечение	Рекомендовано лечение
> 500	Лечение не рекомендовано	Обсуждается лечение	Рекомендовано лечение

Таблица 70. Дозирование антиретровирусных ЛС

Препарат	Примечание
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
Абакавир (ABC) 300 мг 2 раза в день	Принимается вне связи с едой. Алкоголь снижает уровень ABC на 41%.
Диданозид (ddI) Таблетки: масса тела >60 кг: 200 мг 2 раза в день или 400 мг 1 раз в день; < 60 кг: 125 мг 2 раза в день или 250 мг 1 раз в день	Прием пищи снижает уровень препаратов на 50%. Прием за 1/2 ч до или 1 ч после еды
Залцитабин (ddC) 0,75 мг 3 раза в день	Принимается вне связи с едой
Зидовудин (AZT, ZDV) 200 мг 3 раза в день 300 мг 2 раза в день с 3TC в виде препарата комбивир, по 1 таблетке 2 раза в день	Принимается вне связи с едой
Ламивудин (3TC) 150 мг 2 раза в день; масса тела < 50 кг: 2 мг/кг 2 раза в день или с ZVD в виде комбивира 2 раза в день	Принимается вне связи с едой
Ставудин (d4T) Масса тела >60 кг: 40 мг 2 раза в день, < 60 кг: 30 мг 2 раза в день	Принимается вне связи с едой
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	
Делавердин 400 мг 3 раза в день (4 таблетки по 100 мг растворить в 250 мл воды). Принимать отдельно от ddI или антацидов через 1 ч	Принимается вне связи с едой
Ифавиренц 600 мг перед сном	Избегать приема после жирной пищи, снижение уровня на 50%
Невирапин 200 мг 1 раза в день 14 дней, затем 200 мг 2 раза в день	Принимается вне связи с едой
Ингибиторы протеазы	
Ампренавир 1200 мг 2 раза вдень	Жирная пища снижает уровень под ФКК на 21%, может приниматься с или без еды, избегать жирной пищи
Индинавир 800 мг через 8 ч Отдельно от ddI через 1 ч	Принимают за 1 ч до или через 2 ч после еды; возможен прием с нежирным молоком или нежирной пищей
Нелфинавир 750 мг 3 раза в день или 1250 мг 2 раза в день	Принимать с едой
Ритонавир 600 мг через 12 ч Отдельно от ddI через 2 ч	Принимают с едой, что может повысить переносимость
Сагвинавир 400 мг 2 раза в день с ритонавиром: инвиразе не рекомендуется принимать с другими препаратами или 1200 мг 3 раза в день	Принимать с большим количеством пищи

матики. Предполагает отсрочку лечения пациентов с низким риском прогрессирования заболевания и количеством $CD4^+$ < 500/мкл и низкой ВН.

Начинать лечение необходимо с режима, который способен эффективно снизить ВН, повысить количество $CD4^+$ и улучшить клинический результат.

Рекомендованные режимы

Индинавир.

Ифавиренц с комбинацией 2 НИОТ.

Нелфинавир.

Ритонавир+саквинавир.

Оптимальным режимом является комбинация ИП и 2 НИОТ.

Оценка токсичности обязательна: ее необходимо проводить по крайней мере дважды в течение первого месяца лечения, а потом каждые три месяца.

Использование АРВП в виде монотерапии противопоказано при беременности с целью предупреждения перинатальной передачи инфекции. Терапию следует начинать всеми ЛС комбинации одновременно и в полной дозе. Исключением является увеличение дозы ритонавира, невирапина и комбинации ритонавир+саквинавир (**табл. 71**).

Лечение пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ

Все пациенты с клиническими признаками инфекции ВИЧ (в том числе без СПИДа с кандидозным стоматитом или лихорадкой) должны получать АРВТ независимо от величины ВН.

Режимы лечения

Все пациенты с клиническими признаками инфекции ВИЧ должны получать АРВТ (**табл. 71**). Приоритетными считаются режимы, снижающие ВН и обладающие клинической эффективностью. Важнейшими являются строго рекомендуемые режимы. Подбор режима АРВТ осуществляется выбором препаратов из колонки А и В. Необходимо избегать всех видов монотерапии из колонок А и В, за исключением монотерапии зидовудином, которая используется у беременных женщин с низкой ВН и высоким количеством $CD4^{4'}$ для профилактики перинатальной передачи инфекции.

Пациенты со СПИД получают комбинации препаратов, поэтому вероятность лекарственных взаимодействий достаточно высока. В связи с этим выбор АРВП производится с учетом этих взаимодействий.

Таблица 71. Рекомендации по использованию режимов лечения для лиц, которые не получали или кратковременно получали АРВТ

Колонка А	Колонка В
Строго рекомендуемые	
Индинавир Ифавиренц Нелфинавир Ритонавир + саквинавир (мягкие и твердые капсулы)	Зидовудин + диданозин Зидовудин + ламивудин Ставудин + диданозин Ставудин + ламивудин
Альтернативные ЛС	
Абакавир Ампренавир Делавердин Нелфинавир + саквинавир (мягкие капсулы) Невирапин Ритонавир Саквинавир (мягкие капсулы)	Диданозин + ламивудин Зидовудин + залцитабин
Нет рекомендаций (информация о применении ограничена)	
Гидроксимочевина в комбинации с АРВП Ритонавир + индинавир Ритонавир + нелфинавир	
Не рекомендуемые, необходимо избегать	
Саквинавир (твердые капсулы)	Залцитабин + диданозин Залцитабин + ламивудин Залцитабин + ставудин Ставудин + диданозин

Побочные эффекты АРВП
- при использовании НИОТ: лактоацидоз с увеличением печени и стеатозом;
- при применении ИП: гипергликемия и сахарный диабет, увеличение числа случаев кровотечения у пациентов с гемофилией, липодистрофия.

Причины для временного прекращения приема АРВП
- плохо переносимые побочные эффекты,
- лекарственные взаимодействия,
- I триместр беременности (при трудности дифференцировки непереносимости ЛС и гестоза).

Показания к изменению неэффективного режима:
- неудовлетворительная динамика клинических данных;
- перспективность продолжения лечения (вероятность резистентности, развития осложнений и непереносимости);
- несовместимость ЛС;
- взаимодействие с ЛС, которые пациент принимает по поводу других хронических заболеваний.

Группы больных, которым показано изменение режима АРВП
- с неэффективным подавлением репликации вирусов (одно- или двухкомпонентная терапия НИОТ в отсутствие или при наличии ВН);
- с комбинированной терапией, включающей ИП, с первоначальным снижением и последующим повышением ВН;
- с комбинированной терапией, включающей ИП, без первоначального снижения ВН до неопределяемого уровня;
- повышение ВН, не связанное с интеркуррентной инфекцией или вакцинацией, независимо от количества $CD4^+$;
- снижение ВН менее чем на 0,5—0,75 log к 4-й неделе терапии или менее чем на 1 log к 8-й неделе;
- отсутствие снижения ВН до невыявляемого уровня в течение 4—6 мес лечения;
- обнаружение ВН после первоначального подавления до неопределяемого уровня;
- увеличение ВН (трехкратное или более) от наиболее низкого уровня ВН, не связанное с интеркуррентной инфекцией, вакцинацией;
- отсутствие ВН у пациентов, получавших комбинацию двух НИОТ. Больные, получающие комбинацию двух НИОТ, у которых ВН снизилась ниже порога определения, могут продолжать лечение в этом или модифицированном режиме;
- постоянно снижающееся количество $CD4^+$.

Изменение режима из-за его неэффективности предполагает исследование вирусной резистентности. Изменение дозы может потребоваться при применении комбинаций, способных вызывать побочные эффекты: нескольких ИП или ИП и ННИОТ.

Лечение пациентов с острой инфекцией ВИЧ

У 50—90% пациентов с проявлениями острой инфекции ВИЧ отмечаются признаки острого ретровирусного синдрома, и в этом случае целесообразно проведение ранней АРВТ.

Показания для раннего начала лечения
- супрессия взрыва вирусной репликации и снижение тяжести вирусной диссеминации;

снижение:
- тяжести острого заболевания;
- исходной ВН и быстроты развития заболевания;
- частоты мутации вирусов с помощью супрессии вирусной репликации;
- риска передачи вирусов;
- защиты иммунной системы.

Лечению подлежат пациенты:
- с лабораторно подтвержденной острой инфекцией ВИЧ (обнаружение ВН с помощью PCR одновременно с отрицательными или сомнительными данными определения антител к ВИЧ; определение антигена p24 при невозможности измерения ВН, отсутствие антигена p24 не исключает наличия острой инфекции);
- с высокой вероятностью инфекции.

Цель и режимы лечения

Цель лечения: супрессия репликации вируса ниже предела определения. Определение ВН, количества $CD4^+$ и мониторинг токсичности необходимо проводить перед началом лечения, через 4 недели и каждые 3—4 мес в последующем. Оптимальные продолжительность и комбинации ЛС пока неизвестны.

Рекомендуемые комбинации

Абакавир + ингибиторы протеазы;
Ампренавир или другие ингибиторы протеазы;
Зидовудин + диданозин + невирапин;
Зидовудин + залцитабин + ритонавир или саквинавир;
Зидовудин + ламивудин + делавердин;
Зидовудин + ламивудин + индинавир, ритонавир или саквинавир;
Зидовудин + ламивудин + нелфинавир, абакавир или ифавиренц;
Индинавир + ифавиренц + ингибитор обратной транскриптазы;
Нелфинавир (ритонавир) + ингибитор обратной транскриптазы;
Саквинавир + ритонавир + ингибитор обратной транскриптазы;
Саквинавир + нелфинавир + ингибитор обратной транскриптазы;
Ставудин + ламивудин + индинавир;
Ставудин + нелфинавир + невирапин.

Не рекомендуемые комбинации

Делавердин + невирапин;
Залцитабин + диданозин, ставудин или ламивудин;
Зидовудин + ставудин;
Ифавиренц + невирапин;
Ифавиренц + делавердин.

Показания к АРВТ для подростков, инфицированных ВИЧ

К подросткам, инфицированным половым или инъекционным путем в подростковом возрасте, должны применяться те же правила, что и для взрослых. У подростков, инфицированных перинатально или в раннем детском возрасте путем трансфузии крови и ее компонентов, имеются особенности клинического течения. Большинство заразившихся половым путем в подростковом периоде имеют сравнительно ранние стадии инфекции и, следовательно, являются наиболее подходящей группой для АРВТ. У подростков в раннем пубертатном возрасте необходимо придерживаться педиатрических доз, в позднем — взрослых дозировок.

Показания к АРВТ для беременных женщин, инфицированных ВИЧ

Рекомендации по АРВТ беременных, инфицированных ВИЧ, не отличаются от других для взрослых. Необходимо учитывать, что потенциальное влияние лечения на плод и ребенка неизвестно. Желательно длительное наблюдение за всеми детьми, родившимися от женщин, получавших АРВТ во время беременности.

Женщинам в I триместре, не получавшим до этого АРВТ, рекомендуется начинать лечение после 10—12-й недели беременности, так как в этот период эмбрион оказывается наиболее чувствительным к возможным тератогенным эффектам ЛС.

У некоторых женщин, которые уже получают АРВТ, беременность должна быть определена на ранних сроках. В этом случае во избежание потенциального тератогенного эффекта может быть принято решение о прекращении АРВТ на период I триместра.

Мало данных о безопасности всех АРВП при беременности, за исключением зидовудина (снижение риска перинатального инфицирования на 66%).

До родов

Начинается на 14—34-й неделе беременности и продолжается до конца беременности:

Протокол PACTG 076: ZDV 100 мг 5 р/сут;
Альтернативный режим — ZDV 200 мг 3 р/сут или ZDV 300 мг 2 р/сут.

Во время родов

При начале родов ZDV 2 мг/кг в/в 1 ч, затем постоянная инфузия 1 мг/кг в/в до родоразрешения.

Таблица 72. Изменение содержания в крови антиретровирусных ЛС при их одновременном применении

	Индинавир (IND)	Ритонавир (RTV)	Саквинавир (SQV)	Нелфинавир (NFV)
Ифавиренц (IFV)	Уровень IND снижается на 31 %	Уровень RTV снижается на 18 %, а IFV — на 21 %	Уровень SQV снижается на 62 %, а IFV — на 12 %	Уровень NFV снижается на 20 %
Делавирдин (DLV)	Уровень IND повышается на 40 %, а DLV не изменяет ся	Уровень RTV повышается на 70 %, а DLV не изменяется	Уровень SQV повышается в 5 раз, а DLV не изменяется	Уровень NFV повышается в 2 раза, а DLV снижается на 50 %
Невирапин (NVP)	Уровень IND снижается на 28 %, а NVP не изменяется	Уровень RTV снижается на 11 %, а NVR не изменяется	Уровень SQV снижается на 25 %***, а NVP не изменяется	Уровень NFV повышается на 10 %, NVP не эффективен
Ампренавир (AMP)	Уровень AMP снижается на 33 %.	Уровень AMP повышается в 2,5 раза	Уровень APV снижается на 32 %	Уровень APV снижается в 1,5 раза
Нелфинавир (NFV)	Уровень IND повышается на 50 %, а NFV —на 80 %	Уровень RTV не изменяется, а NFV повышается в 1,5 раза	Уровень SQV повышается в 3—5 раз, а NFV 20 %**	—
Саквинавир* (SQV)	Уровень IND не изменяется, а SQV повышается в 4—7 раз***	Уровень RTV не изменяется, а SQV повышается в 20 раз***	—	—
Ритонавир (RTV)	Уровень IND повышается в 2—5 раз	—	—	—

* Завершены исследования, в которых изучались лекарственные взаимодействия саквинавира (инвираза или фортоваза). Результаты, полученные для инвираза, не применимы для фортоваза.
** Результаты получены при изучении инвираза.
*** Результаты получены при изучении фортоваза.

После родов

Пероральный прием ZDV новорожденному (сироп ZDV, 2 мг/кг каждые 6 ч) в течение первых 6 нед, начинать через 8—12 ч после рождения.

Данных о профилактическом действии других АРВП нет.

Если комбинированная АРВТ применяется у беременной женщины для лечения инфекции ВИЧ, рекомендуется включать зидовудин в антенатальный терапевтический режим. Кроме того, применение ЛС должно быть продолжено в родах женщине и ребенку после родов. Если женщина не получала зидовудин как компонент антенатальной терапии, применение зидовудина во время родов роженице и новорожденному является обязательным. Если применение зидовудина противопоказано, и ЛС не может применяться во время родов, курс лечения проводится новорожденному. Зидовудин и ставудин не должны применяться одновременно из-за фармакологического антагонизма. Если ставудин выбран для лечения беременной женщины, рекомендуется антенатально не добавлять зидовудин, однако во время родов и в неонатальном периоде зидовудин должен быть применен обязательно.

Необходимо, чтобы мониторинг и определение ВН для подбора ЛС при беременности были такими же, как у небеременных.

При подборе терапии необходимо учитывать взаимовлияние антиретровирусных ЛС на изменение содержания в крови при одновременном применении (**табл. 72**).

Глава 26. Паразитарные заболевания

Амебиаз 645

Лямблиоз 649

Малярия 652

Лейшманиоз висцеральный 659

Криптоспоридиоз 661

Протозойные инфекции и гельминтозы встречаются практически повсеместно (хотя наиболее распространены в странах тропического и субтропического поясов) и поражают более 4,5 млрд человек. На распространенность и характер течения ряда паразитарных заболеваний серьезное влияние оказывают ВИЧ-инфекция, широкое применение иммунодепрессантов и ухудшение экологической обстановки.

В человеческом организме может обитать множество разных простейших, однако патогенные виды входят в состав только трех типов: *Sarcomastigophora, Apicomplexa* и *Ciliophora.* В классе саркодовых наибольшее значение имеет возбудитель амебиаза — *Entamoeba histolytica,* среди жгутиконосцев — трихомонады, лямблии, лейшмании, трипаносомы, среди споровиков — возбудители малярии, токсоплазмоза, криптоспоридиоза и пневмоцистоза. Из инфузорий опасность для человека представляет только *Balantidium coli.* Образование промежуточных форм в различных хозяевах облегчает инфицирование восприимчивых организмов. В большинстве случаев источником инфекции служит человек, реже — домашние и дикие животные. Некоторые широко распространенные инфекции относятся к трансмиссивным заболеваниям, которые переносят теплолюбивые насекомые. Этим объясняется их более высокая распространенность в тропических странах. Распространению протозойных инфекций способствуют также низкий уровень экономического развития, использование для питья воды из открытых водоемов, отсутствие сбалансированного питания с дефицитом белков и витаминов и рост числа штаммов возбудителей, устойчивых к современным химиопрепаратам (прежде всего это касается возбудителя малярии, *Plasmodium falciparum*, в меньшей степени — возбудителей висцерального лейшманиоза, трипаносомозов и амебиаза).

Амебиаз

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Паромомицин**

Нитроимидазолы
Метронидазол 816
Ниморазол
Тинидазол

Противопротозойные ЛС разных групп
Дигидроэметин*
Дилоксанид фуроат*
Хлорохин
Этофамид**

Тетрациклины
Тетрациклин 898

Амебиаз — заболевание, вызываемое патогенными штаммами Entamoeba histolytica. Оно характеризуется язвенным поражением толстой кишки, наклонностью к хроническому рецидивирующему течению и возможностью развития внекишечных осложнений (абсцессов печени и других органов).

Классификация

Выделяют следующие клинические формы амебиаза:
- **Бессимтомная инфекция**.
- **Манифестная инфекция:**
  — кишечный амебиаз;
  — внекишечный амебиаз.

Этиология

Возбудителем амебиаза является *Entamoeba histolytica*. Ее жизненный цикл включает две стадии: вегетативную (трофозоит) и стадию покоя (циста). Зрелые цисты имеют четыре ядра (до 12 мкм в диаметре) и весьма устойчивы к воздействиям внешней среды. Цисты амеб с водой или пищевыми продуктами попадают через рот в кишечный тракт, где превращаются в вегетативные просветные формы — трофозоиты (размеры которых составляют 10—20 мкм), имеющие одно ядро. Просветная форма обитает в верхних отделах толстой кишки, не причиняя вреда хозяину. Тканевые формы амеб обнаруживаются непосредственно в органах и имеют более крупные размеры (30—40 мкм). Вегетативные формы амеб, выявляемые в фекалиях больных острым кишечным амебиазом, могут достигать 60 мкм. В их цитоплазме часто обнаруживаются фагоцитированные эритроциты ("эритрофаги").

Эпидемиология

Амебиаз встречается во всем мире. Уровень заболеваемости наиболее высок в тропических и субтропических странах (в Азии и Африке он превышает 30%). В России случаи амебиаза зарегистрированы в южных областях (в кавказском и среднеазиатском регионах). Источником инфекции служит человек, выделяющий с фекалиями цисты амеб. Вегетативные формы во внешней среде неустойчивы и эпидемиологического значения не имеют. Механизм передачи инфекции — фекально-оральный. Факторы передачи: вода, пищевые продукты (преимущественно сырые овощи и фрукты, не подвергавшиеся термической обработке), предметы обихода. Восприимчивость к амебиазу варьирует.

Патогенез

Бессимптомное носительство просветных форм E. histolytica в толстом кишечнике может продолжаться многие годы (у 90% инфицированных). Причины трансформации просветных форм в тканевые (инвазивные) до конца не изучены, однако определенное значение имеют такие факторы, как инфицирующая доза, физико-химическая среда кишечника (состав бактериальной флоры, характер секрета слизистой оболочки, нарушение перистальтики), наличие иммунодефицита, голодание, стресс и др. Инвазивные формы амебиаза относительно часто развиваются у беременных и женщин в период лактации.

Под воздействием цитолизинов и протеолитических ферментов амеб стенка толстой кишки повреждается с образованием глубоких язв (которые могут достигать мышечной и даже серозной оболочки), постепенно увеличивающихся в размерах. Глубокий некротический процесс может приводить к развитию перитонеальных спаек. Амебные язвы, как правило, локализуются в слепой кишке, реже — в прямой и сигмовидной кишке, аппендикулярном отростке и терминальном участке подвздошной кишки. Поражение кишечника происходит посегментарно, достаточно медленно; интоксикация практически отсутствует. В тяжелых случаях обширное поражение кишечника с распадом некротизированных тканей сопровождается выраженной интоксикацией.

При хроническом амебиазе в стенке кишки может сформироваться амебома — специфическое опухолевидное разрастание тканей (встречается преимущественно в восходящей, слепой и прямой кишке).

Вследствие проникновения амеб в кровеносные сосуды стенки кишки они с током крови заносятся в другие органы (печень, легкие, головной мозг, почки, поджелудочная железа), приводя к развитию абсцессов.

Клинические признаки и симптомы

Кишечный амебиаз

Острый кишечный амебиаз (острый амебный колит) проявляется диареей. Реже развивается синдром амебной дизентерии, для которого характерны острое начало, схваткообразные боли в животе, тенезмы, жидкий стул с кровью и слизью. Высокая лихорадка и другие признаки интоксикации (рвота, дегидратация), как правило, отсутствуют (за исключением детей младшего возраста).

Молниеносный амебный колит (фульминантный колит) — тяжелая некротизирующая форма кишечного амебиаза, которая характеризуется обширными и глубокими повреждениями стенки кишки. Заболевание часто сопровождается интоксикацией, кишечным кровотечением, перфорацией язв и развитием перитонита. Как правило, оно наблюдается у беременных и родильниц в послеродовом периоде, а также у пациентов на фоне терапии кортикостероидными препаратами.

Затяжной кишечный амебиаз (первично-хронический амебиаз) характеризуется послаблением стула, запорами или поносами (могут чередоваться), болью в нижних отделах живота, тошнотой, слабостью, снижением аппетита, нередко анемией. В ряде случаев хронический кишечный амебиаз является следствием перенесенной амебной дизентерии (постдизентерийный колит).

Осложнения кишечного амебиаза

- Перфорация кишки (чаще — слепой, реже — ректосигмоидного участка).
- Перитонит и/или абсцесс брюшной полости.
- Амебный аппендицит.
- Амебная стриктура кишечника.
- Кишечное кровотечение.
- Формирование амебомы.

Внекишечный амебиаз

Патологические изменения при внекишечном амебиазе могут развиваться практически во всех органах, однако чаще всего поражается печень.

Амебный абсцесс печени чаще встречается у взрослых, чем у детей. Мужчины заболевают чаще женщин. Единичные или множественные абсцессы образуются в основном в правой доле печени, в непосредственной близости от диафрагмы, но

встречаются и в нижней ее половине. Клинические проявления: лихорадка с ознобом и обильным потоотделением в ночное время; увеличение печени; боль в правом подреберье; умеренный лейкоцитоз; желтуха (при крупных абсцессах); высокое стояние купола диафрагмы, ограничение ее подвижности (при поддиафрагмальных абсцессах). В 10—20% случаев отмечается длительное скрытое или нетипичное течение абсцесса (лихорадка, псевдохолецистит, желтуха), которое может осложниться его прорывом с развитием перитонита и поражением органов грудной клетки.

Кожный амебиаз обычно развивается у ослабленных и истощенных больных. Язвы локализуются в перианальной области, на месте прорыва абсцессов, у гомосексуалистов — на половых органах.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Наиболее простым и надежным методом диагностики кишечного амебиаза остается **микроскопическое исследование** свежих фекалий для выявления вегетативных форм (трофозоитов) и цист. Трофозоиты чаще обнаруживаются в жидком, а цисты — в оформленном стуле. Обнаружение только цист не позволяет ставить диагноз "кишечный амебиаз".

В случае предполагаемого поражения кишечника рекомендовано выполнение **ректороманоскопии** с немедленным микроскопическим исследованием мазков.

Для выявления специфических антител при внекишечном амебиазе применяют **иммунологические тесты**, т.к. в данных случаях инвазивные формы *E. histolytica* в фекалиях часто отсутствуют.

Локализацию абсцессов, их число и размеры позволяют оценить **ультразвуковое исследование** и **компьютерная томография**. При необходимости содержимое абсцесса аспирируют под ультразвуковым контролем.

Рентгенологическое исследование дает возможность выявить высокое стояние купола диафрагмы, наличие выпота в плевральной полости, абсцессы в легких.

Дифференциальный диагноз

Кишечный амебиаз необходимо **дифференцировать** с балантидиазом, шигеллезом, кампилобактериозом, неспецифическим язвенным колитом и некоторыми гельминтозами, сопровождающимися явлениями колита и появлением крови в кале (кишечный шистосомоз, трихоцефалез и др.).

Общие принципы фармакотерапии

Все ЛС, применяемые для лечения амебиаза, можно разделить на две группы: "просветные" амебоциды (воздействуют на просветные формы амеб) и системные тканевые амебоциды. Для лечения неинвазивного амебиаза (бессимптомных "носителей") используют просветные амебоциды; их также назначают после завершения терапии тканевыми амебоцидами для элиминации просветных форм амеб, способных привести к развитию рецидива заболевания. При инвазивном кишечном амебиазе и абсцессах любой локализации назначают системные тканевые амебоциды.

Цистоносительство

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 10 сут:
Дилоксанида фуроат по 500 мг 3 р/сут;
Паромомицин по 10 мг/кг 3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 5—7 сут:
Этофамид по 10 мг/кг 2 р/сут.
Внутрь 5—10 сут:
Метронидазол по 10 мг/кг 3 р/сут;
Тетрациклин по 250 мг 4 р/сут.

Инвазивный кишечный амебиаз

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 5—10 сут:
Метронидазол по 10 мг/кг 3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 3 сут:
Орнидазол 30 мг/кг 1 р/сут;
Тинидазол 30 мг/кг 1 р/сут.
Внутрь 15 сут:
Тетрациклин по 250 мг 4 р/сут.

В/м или п/к 5 сут:
Дегидроэметин 1—1,5 мг/кг/сут (не более 90 мг).

Амебный абсцесс печени

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 8—10 сут:
Метронидазол по 10 мг/кг 3 р/сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Дегидроэметин в/м или п/к 1—1,5 мг/кг/сут (не более 90 мг) 5 сут +
Тинидазол внутрь 30 мг /кг 1 р/сут 5—10 сут.
Внутрь:
Хлорохина фосфат по 600 мг/сут — 2 сут, затем по 300 мг/сут — 14 сут.

Хирургическое лечение

Показания к аспирации (или чрескожному дренированию) абсцесса печени:

- размеры > 5 см;
- локализации в левой доле или высоко в правой доле печени;
- сильная боль в животе и напряжение передней брюшной стенки;
- угроза разрыва абсцесса;
- отсутствие эффекта от химиотерапии в течение 48 ч.

Ошибки и необоснованные назначения

Не рекомендуется применение эметина (из-за высокой токсичности).

Оценка эффективности лечения

О клиническом излечении больных кишечным амебиазом свидетельствуют отсутствие характерных симптомов и нормализация стула. Микроскопическое исследование фекалий (или ректальных мазков, взятых во время ректороманоскопии) проводится для подтверждения элиминации возбудителя.

При внекишечном амебиазе на 3—5 день лечения метронидазолом обычно нормализуется температура тела, купируется болевой синдром; для подтверждения эффективности терапии выполняют ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Лямблиоз

Указатель описаний ЛС

Комбинированные ЛС с нитрофуранами
Нистатин/Нифурател

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Нитроимидазолы
Тинидазол

Нитрофураны
Фуразолидон 916

Лямблиоз — протозойная инфекция, вызываемая *Giardia lamblia*. Иногда она сопровождается функциональными расстройствами кишечника, но чаще протекает бессимптомно.

Классификация

Лямблиоз подразделяют на:
- **Латентный.**
- **Манифестный:**
  — кишечная форма;
  — билиарно-панкреатическая форма;
  — смешанная форма;
  — форма течения заболевания с внекишечными проявлениями.

Этиология

Возбудитель лямблиоза — *Giardia lamblia (Lamblia intestinalis)*. Его вегетативная форма обладает двумя симметрично расположенными ядрами и имеет вид груши с вытянутым задним концом. Размеры паразита: 8—18 мкм в длину и 5—10 мкм в ширину (на уровне локализации ядер). Передняя, косо срезанная часть тела представлена присасывательным диском, с помощью которого лямблия прикрепляется к клеткам эпителия кишечных ворсинок. Ее движение осуществляется с помощью четырех пар жгутиков. Питание паразита происходит осмотическим путем, размножение — продольным делением. Лямблии образуют цисты овальной формы (8—14 мкм в длину и 6—9 мкм в ширину). В цисте могут быть два или четыре ядра.

Эпидемиология

Лямблиоз распространен повсеместно. Заболевание поражает лиц всех возрастных групп, однако чаще всего заболевают дети дошкольного возраста. Источником инфекции служит человек. Инфицирование животных эпидемиологического значения не имеет. Заражение происходит при проглатывании цист паразита. Цисты лямблий устойчивы к факторам внешнего воздействия. Решающее значение в распространенности лямблиоза имеет степень загрязнения фекалиями окружающей среды. Групповые вспышки инфекции обычно обусловлены фекальным загрязнением воды и пищи. *G. lamblia* также передается через загрязненные руки и предметы обихода; данным путем обычно происходит инфицирование детей младшего возраста.

Патогенез

Развитие клинических проявлений зависит от инфицирующей дозы (для развития заболевания достаточно попадания в кишечник 10 цист) и вирулентности возбудителя, а также состояния ЖКТ и иммунной системы макроорганизма. Как правило, трофозоиты лямблий обитают в двенадцатиперстной кишке, прикрепляясь к эпителиальным клеткам ворсинок и крипт с помощью присасывательных дисков. Они не проникают в слизистую оболочку, однако присасывательные диски образуют углубления на микроворсинчатой поверхности эпителиальных клеток. Паразиты питаются продуктами мембранного пищеварения и могут размножаться в кишечнике в огромных количествах. Лямблиоз сопровождается нарушением всасывания питательных веществ, особенно жиров, углеводов и витаминов. Эти изменения обратимы; после элиминации возбудителя процесс всасывания нормализуется. К характерным морфологическим изменениям относят укорочение ворсинок, гипертрофию крипт, ускорение процесса митоза. В некоторых случаях патологические изменения выявляют в слизистой оболочке желудка и дистальных отделов тонкой кишки. Лямблии не могут быть первопричиной поражения желчевыводящих путей. Как правило, массивная инвазия лямблий и развитие клинических проявлений происходят на фоне нарушения иммунитета.

Клинические признаки и симптомы

Во время эпидемических вспышек симптомы заболевания появляются через 5—10 дней после заражения. К ним относятся: тошнота, анорексия, неприятные ощущения в эпигастрии (вплоть до появления схваткообразных болей), метеоризм, учащенный, зловонный, жироподобный, пенистый стул, рвота. При соблюдении правил гигиены данная форма лямблиоза излечивается в течение нескольких дней, однако без специфического лечения может приобретать затяжной характер.

Некоторые больные предрасположены к повторному инфицированию и персистирующему течению лямблиоза (возможно, что инвазия паразитов оказывает аллергизирующее действие). В данных случаях заболевание протекает месяцами или годами с периодически появляющимися симптомами гастродуоденита, еюнита, дискинезии желчного пузыря. Для нее характерны умеренно выраженный абдоминальный болевой синдром, диспепсия, астено-невротические проявления. У больных лямблиозом, проживающих в тропических и субтропических странах, возможно развитие выраженной мальабсорбции и дисбиоза кишечника.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Проводят **микроскопическое исследование** фекалий или дуоденального содержимого. В фекалиях обычно выявляются цисты лямблий, однако при диарее или после назначения слабительного можно обнаружить и вегетативные формы. Для обнаружения трофозоитов исследуют дуоденальное содержимое.

Изучают также **мазки-отпечатк**и слизистой оболочки тонкой кишки и биопсийный материал, полученный во время эндоскопического исследования. Иногда для диагностики лямблиоза применяют иммуноферментный анализ (ИФА).

Общие принципы фармакотерапии

Специфическое лечение назначают при лабораторном обнаружении лямблий и наличии клинических признаков заболевания.

ЛС выбора (схемы лечения):

Внутрь однократно:

Тинидазол 2 г.

Внутрь 5 —7 сут:

Метронидазол по 400 мг 3 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

Внутрь 7 сут:

Макмирор по 400 мг 2—3 р/сут;

Фуразолидон по 100 мг 4 р/сут.

Оценка эффективности лечения

После окончания курса лечения проводят контрольное паразитологическое исследование.

Литература

1. *Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Руководство, Женева, ВОЗ: 2002, 752 с.*
2. *Основные методы лабораторной диагностики паразитарных болезней. ВОЗ, 1994; 131 с.*
3. *Профилактика кишечных паразитарных инвазий и борьба с ними. Сер. техн. докл. ВОЗ, 1988; 749.*
4. *Bassilys S., Farid Z., El-Masry N.A., Michail E.M. Treatment of intestinal E. histolytica and G. lamblia with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study. J Trop Med Hyg 1987; 90: 9—12.*

Малярия

Указатель описаний ЛС

Противопротозойные ЛС разных групп
Артеметер*
Артесунат*
Мефлохин
Примахин
Хинин
Хлорохин

Сульфаниламиды комбинированные с диаминопиридиминами
Сульфадоксин/пириметамин

Тетрациклины
Доксициклин 754

Малярия — острая протозойная инфекция, вызываемая малярийным плазмодием (Plasmodium). Она характеризуется циклическим рецидивирующим течением со сменой эпизодов лихорадки и межприступных периодов, гепатоспленомегалией и анемией.

Классификация

В соответствии с видом возбудителя заболевания выделяют **трехдневную, тропическую, четырехдневную малярию и малярию, вызванную Plasmodium ovale.** В клиническом течении малярии выделяют первичную атаку, ранний и отдаленный рецидив.

Этиология

Известны **четыре вида** возбудителей малярии человека:

- *P. vivax* — возбудитель трехдневной малярии, широко распространенной в странах Азии, Океании, Южной и Центральной Америки;
- *P. falciparum* — возбудитель тропической малярии, распространенной в тех же регионах (особенно в странах Экваториальной Африки);
- *P. malariae* — возбудитель четырехдневной малярии;
- *P. ovale* — возбудитель малярии, ареал которого ограничен Экваториальной Африкой, хотя отдельные случаи регистрируются на островах Океании, во Вьетнаме и в Таиланде.

Возбудитель малярии проходит сложный жизненный цикл со сменой хозяев: половое развитие (спорогония) происходит в организме самки комара рода Anopheles, бесполое (шизогония) — в организме человека. Человек обычно заражается через укус комара, вследствие которого в кровь попадают спорозоиты. С током крови и лимфы они заносятся в печень и внедряются в гепатоциты, где происходит тканевая (экзоэритроцитарная) шизогония. В результате многократного деления из одного спорозоита образуются тысячи (а у *P. falciparum* — десятки тысяч) мерозоитов. Продолжительность преэритроцитарной шизогонии составляет 6 суток у *P. vivax*, 8 суток — у *P. falciparum*, 9 суток — у *P. ovale* и 15 суток — у *P. malariae.*

При четырехдневной и тропической малярии по окончании экзоэритроцитарной шизогонии все паразиты полностью выходят из печени в кровь; их дальнейшее развитие происходит только в эритроцитах.

Для *P. vivax* и в меньшей степени для P. ovale характерны два типа тканевых шизонтов. Наряду со штаммами, быстро покидающими печень, существуют шизонты, которые длительно сохраняются в гепатоцитах в состоянии покоя (гипнозоиты). Гипнозоиты активизируются либо через 6—8 мес после первичной атаки заболевания, либо через 10—14 мес после инфицирования. Гипнозоиты становятся причиной развития отдаленных рецидивов малярии. Таким образом, при тропической и четырехдневной малярии плазмодии быстро покидают печень, но присутствуют в крови больных на протяжении всего заболевания. При трехдневной малярии и малярии, вызванной *P. ovale*, паразиты в течение длительного времени не обнаруживаются в крови, персистируя в это время в гепатоцитах.

Эритроцитарная шизогония начинается после проникновения экзоэритроцитарных мерозоитов в эритроциты, где они увеличиваются в размерах и превращаются в бесполые формы — трофозоиты (молодые растущие паразиты с одним ядром), а затем — в шизонты (делящиеся паразиты). В результате деления шизонтов возникают мерозоиты, покидающие пораженный эритроцит после разрыва его оболочки. Мерозоиты внедряются в новые эритроциты, после чего начинается новый цикл шизогонии. Длительность эритроцитарной шизогонии постоянна и зависит от вида паразита. При трехдневной, тропической малярии и малярии, вызванной *P. ovale*, от момента внедрения паразита в эритроцит до его разрушения проходит 48 ч, а при четырехдневной — 72 ч.

Со временем из эритроцитарных форм паразита формируется особый вид клеток, которые называются гамонтами (или гаметоцитами). Эти клетки участвуют в процессе полового размножения, для реализации которого они должны попасть в организм незараженного комара.

Развитие *P. vivax, P. malariae* и *P. ovale* происходит в циркулирующей крови больного, поэтому в мазках и при исследовании "толстой капли" крови можно обнаружить паразитов, находящихся на всех стадиях жизненного цикла. При тропической малярии в периферической крови присутствуют только молодые трофозоиты *P. falciparum* (имеющие вид "колец") и зрелые гаметоциты, т. к. шизонты развиваются в капиллярах внутренних органов. Выход в периферическую кровь плазмодиев, находящихся на других стадиях жизненного цикла, наблюдается, как правило, при "злокачественном" течении тропической малярии из-за нарушения микроциркуляции и проницаемости капилляров.

Эпидемиология

В настоящее время малярия — наиболее распространенное в мире тропическое заболевание. Она остается одной из серьезнейших проблем здравоохранения почти в 100 странах Азии, Африки и Южной Америки. Во многих эндемичных регионах малярийные плазмодии (особенно P. falciparum) устойчивы ко многим противомалярийным препаратам.

Источником инфекции служит больной человек или паразитоноситель, а переносчиком — самка комара рода Anopheles. Человек, инфицированный *P. falciparum*, становится опасным для окружающих через 7—10 дней от начала паразитемии, а при других видах малярии — после двух и более приступов. В отсутствие этиотропного лечения паразиты могут существовать в организме человека длительное время: *P. falciparum* — до 1,5 лет, *P. vivax* и *P. ovale* — до четырех лет, *P. malariae* — десятки лет (или даже пожизненно). Помимо инфицирования при укусе комара может наблюдаться внутриутробное заражение малярией (врожденная малярия характерна для гиперэндемичных районов) и заражение в процессе родов. Заражение малярией любого типа (чаще четырехдневной) возможно во время переливания крови, полученной от доноров-паразитоносителей, и посредством загрязненных игл и шприцов (у наркоманов). Восприимчивость человека к возбудителям малярии составляет практически 100%. Лишь у некоторых групп людей имеется генетически обусловленный естественный иммунитет.

Коренные жители Западной Африки и негритянское население Северной Америки (выходцы из того же региона) обладают врожденной резистентностью к *P. vivax*, хотя легко заражаются другими видами плазмодиев. Причина заключается в недостаточности у них изоантигенов группы крови Даффи, которые локализуются на поверхности эритроцитов и служат рецепторами для *P. vivax*. К тропической малярии относительно невосприимчивы носители аномального варианта гемоглобина S (HbS), а также лица с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Патогенез

Все клинические проявления малярии связаны с эритроцитарной шизогонией — ростом и размножением в эритроцитах бесполых форм паразита. Тканевая шизогония протекает бессимптомно. Развитие *малярийных приступов (лихорадочных пароксизмов)* совпадает с окончанием эритроцитарного цикла развития паразитов и массовым разрушением пораженных эритроцитов. При заражении *P. vivax*, *P. ovale* и *P. falciparum* приступы возникают с интервалом в 48 ч, при заражении *P. malariae* — в 72 ч.

В развитии лихорадочной реакции экзогенные пирогены паразитарной природы играют, в основном, роль активаторов воспаления; возможно также, что они оказывают прямое повреждающее действие на кровеносные сосуды. Моноциты и макрофаги, активированные паразитарными антигенами, выделяют большое количество цитокинов — интерлейкинов (IL-2, IL-6), интерферонов, фактор некроза опухоли (TNF), свободных окислительных радикалов. Активизируется система комплемента. Это сопровождается повреждением стенки кровеносных сосудов (прежде всего на уровне микроциркуляторного русла) и другими нарушениями гемостаза. Повторяющийся распад пораженных и гемолиз непораженных эритроцитов, обусловленный образованием аутоантител, приводит к развитию **анемии**. Определенную роль при этом играет разрушение клеток красной крови в гиперплазированной селезенке.

При тяжелом (злокачественном) течении тропической малярии иногда отмечается развитие тяжелых осложнений — **малярийной комы, инфекционно-токсического шока (алгида), острой почечной недостаточности, острой дыхательной недостаточности** и др.

Причины особой злокачественности тропической малярии связаны с некоторыми видовыми отличиями ее возбудителя. Так, *P. falciparum* способен размножаться с исключительной быстротой; развитие паразитов происходит в капиллярах внутренних органов, что ведет к скоплению в них пораженных эритроцитов и сопровождается выраженными расстройствами микроциркуляции. Большое значение имеет функция "прилипания" эритроцитов друг к другу и к эндотелию капилляров.

Секвестрация в сосудах головного мозга и гипоксия считаются основными причинами развития **церебральной малярии**. Задержка эритроцитов, содержащих растущие плазмодии в капиллярах, резко нарушает реологические свойства крови. У больного развивается гипер-, а затем гипокоагуляция. Адгезированные к стенкам капилляров эритроциты склеиваются нитями фибрина; при этом формируются так наз. "слэджи", число которых наиболее высоко в жизненно важных органах — мозге, легких, почках.

Тропическая малярия часто сопровождается развитием **гипогликемии**, обусловленной повышением активности инсулярного аппарата поджелудочной железы и активацией гликолитического пути окисления в организме хозяина и паразита.

Несмотря на то, что **гемоглобинурийная лихорадка** считается аутоиммунным осложнением тропической малярии, чаще всего она возникает у лиц с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при приеме хинина или препаратов группы 8-аминохинолина. При этом происходит массивный внутрисосудистый гемолиз, вследствие чего развиваются гемоглобинурия и острая почечная недостаточность.

В патогенезе малярии, особенно тропической, значительную роль играют **иммунологические нарушения**. Тяжелое течение заболевания у беременных во многом объясняется временным снижением клеточного иммунитета под влиянием повышенного уровня кортизола и эстрогенов в крови. Плацента, являющаяся местом синтеза эстрогенов, способствует скоплению в ее капиллярах эритроцитов, содержащих возбудителя малярии.

Клинические признаки и симптомы

Клиническая картина малярии характеризуется классической триадой: **лихорадочные пароксизмы, анемия, гепатоспленомегалия.**

При **трехдневной малярии** возможны два типа инкубации плазмодия — короткий (10—21 сут) и длинный (≥ 6—8 мес).

Первичная инфекция сопровождается начальной лихорадкой, которая становится ежедневной или повторяется с интервалом в 48 ч. Приступы возникают, как правило, в утренние часы, приблизительно в одно и то же время, протекают с выраженным ознобом и быстрым подъемом температуры тела до 40—41°С. Они продолжаются по 6—8 ч, затем температура тела нормализуется. Если больной не получает специфическую терапию, малярийные приступы повторяются в течение 3—6 недель, постепенно становясь все более легкими, и самостоятельно прекращаются. Через 10—14 дней от начала заболевания развиваются умеренно выраженные анемия, гепато- и спленомегалия. У лиц, не получавших специфическую терапию (или при недостаточно эффективном лечении), возможно развитие ранних (через < 2 мес) и отдаленных рецидивов (через 6—8 мес). В случае рецидива малярии лихорадочные пароксизмы возникают при более выраженной паразитемии.

При **малярии, вызванной P. ovale**, длительность инкубационного периода составляет 11—16 суток. Инициальная лихорадка встречается редко. Малярийные приступы возникают в вечернее и ночное время с интервалом в 48 ч; они протекают без выраженного озноба, с невысокой лихорадкой. Общая продолжительность данной формы малярии в среднем составляет два года.

При **четырехдневной малярии** инкубационный период варьирует от 3 до 6 недель. С начала заболевания малярийные приступы повторяются строго через 72 ч и начинаются обычно в полдень. В отличие от других форм малярии они характеризуются наиболее длительным ознобом. Продолжительность самого лихорадочного пароксизма составляет около 13 ч. Анемия, сплено- и гепатомегалия развиваются медленно и выявляются через ≥ 2 недели от начала заболевания. В отсутствие специфического лечения клинические проявления четырехдневной малярии исчезают после 8—14 приступов. Как правило, первичная атака заболевания сопровождается развитием 1—3 ранних рецидивов (через 14—53 сут). Однако эритроцитарная шизогония может продолжаться многие годы. Четырехдневная малярия характеризуется доброкачественным течением. Однако в эндемичных районах Африки имеется корреляция между частотой развития данной формы малярии и нефротического синдрома (у детей).

Тропическая малярия отличается вариабельностью клинических проявлений и тенденцией к тяжелому, злокачественному течению. Инкубационный период составляет ≥ 8—16 сут. При первичном инфицировании обычно развивается инициальная лихорадка. Лихорадочные пароксизмы длительные (до 24—36 ч), могут наступать без озноба на стадии жара, температура тела быстро достигает 39—41°С. Возможна также постоянная лихорадка, при которой периоды нормализации температуры тела отсутствуют (вместо них регистрируется субфебрильная температура). Приступы сопровождаются сильной головной и мышечной болью, тошнотой, изредка рвотой. Иногда появляется боль в животе, жидкий стул. Рано выявляются болезненность и увеличение печени и селезенки (через 7 сут), хотя спленомегалия редко бывает значительной. В эти же сро-

ки возможно появление признаков гепатита (желтуха, повышение уровня печеночных ферментов в крови). Паразитемия быстро нарастает и в течение нескольких дней становится выраженной. Уже после первых приступов малярии развивается анемия.

Осложнения, нередко ведущие к летальному исходу, характерны, в основном, для тропической малярии и включают малярийную кому, острую почечную недостаточность, малярийный алгид, острую дыхательную недостаточность и гемоглобинурийную лихорадку. Серьезным, но редким осложнением трехдневной малярии является разрыв селезенки, требующий немедленного хирургического лечения.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз малярии ставится на основании результатов **микроскопического исследования** "толстой капли" и мазка крови, окрашенной по Романовскому—Гимзе. Забор крови для исследования производится в периоде лихорадки и нормализации температуры тела. В отсутствие плазмодиев в исходных препаратах исследование повторяют через 6—12 ч. Молодые формы *P. falciparum* (имеющие вид "колец") легче обнаружить в периферической крови во время приступа, т. к. дальнейшее развитие паразита происходит в капиллярах внутренних органов. Для определения выраженности паразитемии сравнивают число паразитов с числом форменных элементов крови.

Разработаны методы **экспресс-диагностики** малярии: тест-системы ParaSight—F (США) и ICT (Австралия) позволяют обнаруживать антигены *P. falciparum*. С помощью метода Nested-ПЦР выявляют ДНК малярийных плазмодиев в крови.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз в остром периоде проводят с висцеральным лейшманиозом, бруцеллезом, лептоспирозом, возвратным тифом, гриппом, туберкулезом, сепсисом, амебным абсцессом печени, лихорадками Денге и Паппатачи, желтой лихорадкой, лейкозами и др. Малярийную кому следует дифференцировать от уремической, диабетической и печеночной комы, эклампсии, инсульта, менингококковой инфекции, солнечного удара.

Общие принципы фармакотерапии

Лечение больных малярией должно быть направлено на прерывание эритроцитарной шизогонии (купирование острых приступов заболевания), уничтожение гаметоцитов (прекращение передачи инфекции) и гипнозоитов (профилактика отдаленных рецидивов трехдневной малярии и малярии, вызванной *P. ovale*). Таким образом, противомалярийные ЛС подразделяют на несколько групп (см. **табл. 73**).

Таблица 73. Классификация противомалярийных лекарственных средств

Механизм действия	ЛС	Результаты применения
Гемошизонтоцидные	Мефлохин; производные артемизинина; хинин; хлорохин	Воздействуют на эритроцитарные шизонты, купируют приступы трехдневной малярии и малярии, вызванной P. ovale, обеспечивают радикальное излечение тропической и четырехдневной малярии
Гистошизонтоцидные	Пириметамин; примахин; прогуанил; тетрациклин	Воздействуют на мерозоиты (в печени), обеспечивают радикальную химиопрофилактику тропической, частично — трехдневной малярии
Гаметоцидные	Примахин	Воздействуют на половые эритроцитарные стадии *P. falciparum*, позволяют обезвредить источник инфекции
Гипнозоитоцидные	Примахин	Воздействуют на гипнозоиты (в печени), обеспечивают радикальное излечение трехдневной малярии и малярии, вызванной *P. ovale*, радикальную химиопрофилактику трехдневной малярии с длительным периодом инкубации плазмодия

Этиотропное лечение больных малярией начинают немедленно после установления диагноза и взятия крови для паразитологического исследования.

Трехдневная малярия, вызванная P. vivax и P. ovale

Купирование малярийных приступов
Внутрь 3 сут:
Хлорохин (основание) 10 мг/кг, затем 5 мг/кг через 4—6 ч — 1-е сут, 5 мг/кг 1 р/сут — 2-е и 3-е сут.

Радикальное лечение
Внутрь ≥ 14 сут:
Примахин 0,25 мг/кг 1 р/сут.

Четырехдневная малярия

Купирование малярийных приступов
Внутрь 3 сут:
Хлорохин (основание) 10 мг/кг, затем 5 мг/кг через 4—6 ч — 1-е сут, 5 мг/кг 1 р/сут — 2-е и 3-е сут.

Радикальное лечение
Внутрь 5 сут:
Хлорохин (основание) 10 мг/кг, затем 5 мг/кг через 4—6 ч — 1-е сут, 5 мг/кг 1 р/сут — 2-е — 5-е сут.

Тропическая малярия неосложненная (при наличии чувствительности к хлорохину)

Внутрь 3 сут :
Хлорохин (основание) 10 мг/кг 1 р/сут — 1-е и 2-е сут, 5 мг/кг 1 р/сут — 3-е сут.

Гаметоцитоносительство

Внутрь 2—3 сут:
Примахин (основание) 0,5 мг/кг 1 р/сут.

Тропическая малярия в районах с P. falciparum, резистентным к хлорохину

Внутрь однократно:
Мефлохин 15 мг/кг;
Фансидар (пириметамин + сульфадоксин) 1575 мг (3 таб).

Тропическая малярия в районах с P. falciparum, устойчивым к хлорохину и сочетанию сульфаниламидов с пириметамином

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 1 сут:
Мефлохин по 15—25 мг/кг 1—2 р/сут (с интервалом 6 ч).
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 7 сут:
Доксициклин (одновременно или после окончания лечения хинином) 100 мг 1 р/сут;
Хинин (соляно-кислый или серно-кислый) по 10 мг/кг 3 р/сут.

Тропическая малярия в районах с P. falciparum, обладающим поливалентной устойчивостью к химиопрепаратам

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь 3 сут:
Артесунат 4 мг/кг 1 р/сут + Мефлохин 15 мг/кг однократно (в 1-е сут).
Внутрь 7 сут:
Артесунат 200 мг 1 р/сут — 1-е сут, 100 мг 1 р/сут — 2—7-е сут.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
Внутрь 1 сут:
Галофантрин по 8 мг/кг 3 р/сут (каждые 6 ч).
Внутрь 7 сут:
Хинин по 10 мг/кг 3 р/сут в сочетании с доксициклином (см. выше).

Тяжелая тропическая малярия

ЛС выбора (схемы лечения):
В/в капельно:
Хинин (в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе):10 мг/кг 4 ч, далее — по 10 мг/кг каждые 8 ч с последующим переводом на пероральную форму препарата.
Альтернативные ЛС (схемы лечения):
В/м 7 сут:
Артеметер 160 мг/сут — 1-е сут, 80 мг/сут — 2-е — 7-е сут;
Артесунат по 50 мг 2 р/сут.
Ректально:
Ректальная форма артесуната (свечи).

Личная химиопрофилактика малярии

ЛС выбора (схемы лечения):
Внутрь за 2 нед до отъезда, весь срок пребывания в очаге малярии, 4 нед после возвращения:

Доксициклин 100 мг 1 р/сут;
Мефлохин 250 мг 1 р/нед;
Хлорохин (основание) 300 мг 1 р/нед.

Особенности применения противомалярийных препаратов

Монотерапия хинином не обеспечивает радикального излечения (т. к. он быстро выводится из организма, а его длительное применение часто приводит к развитию побочных реакций). Поэтому после улучшения состояния больного проводят курс лечения хлорохином, а при подозрении на наличие устойчивости к данному ЛС — фансидаром, мефлохином или тетрациклином.

Если через 30 мин (и менее) после приема противомалярийного ЛС возникает рвота, повторно назначают ту же дозу ЛС; если с момента первого приема прошло 30—60 мин, дозу увеличивают на 50%.

Противопоказания к применению противомалярийных препаратов

Мефлохин — дети < 2 лет или с массой тела < 15 кг, беременность.

Примахин — беременность, период лактации.

Сульфаниламиды в сочетании с пириметамином — беременность, период лактации.

Тетрациклин — беременность, период лактации, дети < 8 лет.

Оценка эффективности лечения

В процессе лечения малярии необходимо контролировать выраженность паразитемии. Если через 48 ч от начала лечения она существенно не уменьшается, необходимо сменить препарат или схему лечения.

При частичной резистентности *P. falciparum* к химиопрепаратам возможно развитие отдаленных рецидивов тропической малярии. Поэтому после завершения курса лечения микроскопическое исследование препаратов крови необходимо повторять каждые 1—2 недели в течение 1—1,5 месяцев.

Лейшманиоз висцеральный

Указатель описаний ЛС

Полиены
Амфотерицин В 723

Противопротозойные ЛС разных групп
Меглумина антимонат*
Пентамидин**

Висцеральный (средиземноморско-среднеазиатский, детский) лейшманиоз — зоонозная протозойная инфекция, вызываемая Leishmania infantum и характеризующаяся хроническим течением, поражением внутренних органов, лихорадкой, спленомегалией, анемией, вторичным иммунодефицитом.

Этиология

Возбудителем висцерального лейшманиоза является *Leishmania infantum* — внутриклеточный паразит рода лейшманий. Его жизненный цикл протекает со сменой двух хозяев: в амастиготной (безжгутиковой) стадии — в организме животных и человека, в промастиготной (жгутиковой) стадии — в организме членистоногого переносчика.

Эпидемиология

Висцеральный лейшманиоз наиболее распространен в Средиземноморском регионе (Северная Африка, юг Европы), в странах Южного Кавказа, Центральной Азии, Ближнего и Среднего Востока. Чаще заболевают сельские жители.

Существуют **три типа очагов** висцерального лейшманиоза: **природные** (резервуар возбудителя — шакалы и лисы), **сельские или полусинантропные** (резервуаром служат собаки) и **городские** (основные резервуары — собаки и человек). Механизм передачи инфекции — трансмиссивный. Переносчиками служат различные виды москитов из рода *Phlebotomus*. Висцеральный лейшманиоз не передается от человека к человеку. У ВИЧ-инфицированных уровень паразитемии достаточно высок, поэтому возможна передача возбудителя через загрязненные инструменты (шприцы у наркоманов).

Патогенез

Висцеральный лейшманиоз — паразитарный ретикулогистиоцитоз. После инфицирования макроорганизма происходит генерализация процесса с размножением лейшманий в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов, кишечника. Поражение и пролиферация клеток СМФ сопровождаются увеличением размеров паренхиматозных органов (особенно селезенки). Подавляется гемопоэз, развиваются гранулоцитопения

и анемия. Поражаются гепатоциты, снижается выработка протромбина, что, в сочетании с тромбоцитопенией, способствует возникновению кровотечений. Развивается вторичный энтерит, сопровождающийся диареей. Висцеральный лейшманиоз осложняется присоединением интеркуррентных инфекционных заболеваний: пневмонии, дизентерии, туберкулеза и др. У ВИЧ-инфицированных висцеральный лейшманиоз приобретает злокачественное течение и характеризуется устойчивостью к традиционным препаратам.

Клинические признаки и симптомы

Инкубационный период может длиться от одного месяца до года (в среднем, 3—6 мес). Заболевание начинается постепенно. Наиболее частые клинические проявления: лихорадка, снижение массы тела, слабость, нарушение аппетита, диарея, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия. В терминальной стадии заболевания наступает резкое истощение, появляются генерализованные отеки, развивается вторичный иммунодефицит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Микроскопическое исследование костного мозга, увеличенных лимфатических узлов.

Иммунологические методы диагностики — реакция непрямой иммунофлюоресценции, ИФА.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится с малярией, сепсисом, бруцеллезом, болезнями крови.

Общие принципы фармакотерапии

ЛС выбора (схемы лечения):

В/м 15 сут:

Меглумина антимонат 60—100 мг/кг/сут:

25% дозы — 1-е сут;

50% дозы — 2-е сут;

50% дозы — 3-е сут;

полная доза — с 4-х сут.

При необходимости лечение повторяют через 4—6 недель.

Альтернативные ЛС (схемы лечения):

В/в капельно 10 сут:

Липосомальный амфотерицин В) 3 мг/кг 1 р/сут — в 1-е—5-е и 10-е сут (суммарная доза 18 мг/кг).

Внутримышечно 10—15 сут:

Пентамидин 4 мг/ кг 1 р/сут.

Оценка эффективности лечения

О клиническом излечении свидетельствует исчезновение характерных проявлений.

Литература

1. *Лысенко А.Я., Кондрашин А.В. Малариология. ВОЗ, Женева, 1999, 247 с.*
2. *Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Руководство. Женева, ВОЗ, 2002, 752 с.*
3. *Juckett, G. Malaria prevention in travelers. American Family Physician, 1999; 59(9): 2523—30.*
4. *Strickland, G.T. Malaria. In G.T.Strickland (Ed.), Hunter`s Tropical Medicine, 1991.*
5. *Karbawang, J. & Harinasuta, T. Overview: Clinical pharmacology of antimalarials. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 1992; 23 (Suppl. 4): 95—109.*
6. *Rosenblatt, J.E. Antiparasitic agents. Mayo Clinic Proceedings 1999; 74 (11): 116175.*
7. *Zilberstein, D. & Ephros, M. Clinical and laboratory aspects of Leishmania chemotherapy in the era of drug resistance. In: World Class Parasites (Vol. 4): Leishmania; Ed. Black, S.J. & Seed, J.R.; Kluwer Academic Press, London, 2002: 115—36.*
8. *WHO model prescribing information. Drug used in parasitic diseases. WHO, Geneva, 1990, 126 pp.*
9. *WHO. Weekly Epidemiological Record, 1999, 74, 365—376. Leishmania/HIV co-infection, south-western Europe, 1990—1998.*

Криптоспоридиоз

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Паромомицин**

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс 701
Зитролид 764
Сумамед 891
Хемомицин 918
Кларитромицин 783
Биноклар 733
Клабакс 783
Клацид 788
Фромилид 909
Рокситромицин 869
Рулид 871
Спирамицин 880
Ровамицин 868

Основным в лечении больных криптоспоридиозом является проведение адекватной оральной или внутривенной регидратации. Этиотропное лечение назначается пациентам с иммунодефицитным состоянием. В этих случаях основными средством для лечения криптосопрдиоза является паромомицин, макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин) используют в качестве альтернативных средств.

Литература

1. *Лысенко А.Я., Кондрашин А.В. Малярриология. ВОЗ, Женева, 1999, 247 с.*
2. *Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. Руководство. Женева, ВОЗ, 2002, 752 с.*
3. *Juckett, G. Malaria prevention in travelers. American Family Physician, 1999; 59(9): 2523–30.*
4. *Strickland, G.T. Malaria. In G.T.Strickland (Ed.), Hunter`s Tropical Medicine, 1991.*
5. *Karbawang, J. & Harinasuta, T. Overview: Clinical pharmacology of antimalarials. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 1992; 23 (Suppl. 4): 95–109.*
6. *Rosenblatt, J.E. Antiparasitic agents. Mayo Clinic Proceedings 1999; 74 (11): 116175.*
7. *Zilberstein, D. & Ephros, M. Clinical and laboratory aspects of Leishmania chemotherapy in the era of drug resistance. In: World Class Parasites (Vol. 4): Leishmania; Ed. Black, S.J. & Seed, J.R.; Kluwer Academic Press, London, 2002: 115–36.*
8. *WHO model prescribing information. Drug used in parasitic diseases. WHO, Geneva, 1990, 126 pp.*
9. *WHO. Weekly Epidemiological Record, 1999, 74, 365–376. Leishmania/HIV co-infection, south-western Europe, 1990–1998.*

Глава 27. Антимикробная профилактика инфекций

Антимикробная профилактика инфекций в амбулаторной практике 663

Антимикробная профилактика госпитальных инфекций в хирургической практике 667

Проблема профилактического применения антибиотиков привлекает внимание со времени их создания, но многие практические вопросы остаются нерешенными до настоящего времени. Сложность проблемы обусловлена рядом причин, среди которых и трудности клинической оценки профилактической эффективности антимикробных ЛС, и многие неблагоприятные последствия расширяющегося применения антибиотиков в клинике (распространение устойчивых микроорганизмов, учащение госпитальной инфекции, различных побочных эффектов антибиотиков и др.). Немалую роль в возникновении указанных трудностей сыграло часто беспорядочное и бесконтрольное использование антибиотиков, в том числе с профилактической целью.

Более 30 лет назад первый опыт крупномасштабных нерандомизированных исследований по применению антибиотиков для профилактики раневой инфекции у хирургических пациентов не подтвердил ожидаемого эффекта. В некоторых случаях возросла частота инфекционных осложнений ввиду появления устойчивых микроорганизмов. Кроме того, излишняя вера хирургов во всесильность других мер профилактики хирургической инфекции (строгое соблюдение асептики, удаление некротических тканей, поддержание защитных сил организма и т. д.) способствовала тому, что антимикробной профилактике не придавалось большого значения.

Вопрос о пользе профилактического применения антибиотиков был решен положительно к концу 1970-х гг. Многочисленные исследования, основанные на объективных данных с привлечением контрольных групп пациентов, позволили сформулировать принципы антимикробной профилактики, определить круг показаний и разработать оптимальные режимы ее проведения. В современной научной литературе дискутируются вопросы не о том, нужен ли антибиотик вообще, а какой антибиотик следует применять с точки зрения максимальной клинической и фармакоэкономической эффективности. Вместе с тем, антимикробная профилактика не может быть шаблонной; показания, выбор ЛС, его дозы и сроки применения необходимо индивидуализировать с учетом установленной или предполагаемой микрофлоры, общего состояния пациента, его иммунного статуса, конкретных условий, предрасполагающих к развитию инфекции.

Антимикробная профилактика инфекций в амбулаторной практике

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Линкозамиды
Клиндамицин 789

Макролиды
Азитромицин 703
Азитрокс *701*
Зитролид *764*
Сумамед *891*
Хемомицин *918*
Кларитромицин 783
Биноклар *733*
Клабакс *783*
Клацид *788*
Фромилид *909*
Спирамицин 880
Ровамицин *868*
Эритромицин 964

Пенициллины
Амоксициллин 715
Оспамокс *844*
Хиконцил *919*
Ампициллин
Бензатин-пенициллин

Рифамицины
Рифампицин 865

Тетрациклины
Доксициклин 754

Хинолоны и фторхинолоны
Моксифлоксацин 824
Авелокс *700*

Цефалоспорины
Цефадроксил 928
Цефазолин 929
Цефалексин 932
Оспексин *845*
Цефтриаксон 946
Лендацин *803*
Мегион *812*
Офрамакс *849*

Антимикробную профилактику в амбулаторной практике, в основном, назначают для предупреждения следующих заболеваний:

- рецидивов А-стрептококковой инфекции и ее осложнений;
- инфекционного эндокардита (ИЭ);
- инфекций по эпидемиологическим показаниям.

Вторичная профилактика рецидивов А-стрептококковой инфекции и ее осложнений

При **рецидивирующей роже** назначают

Бензатин-пенициллин в/м по 2,4 млн. ЕД 1 раз в 3—4 нед 2 года.

При **ревматической лихорадке** назначают

Бензатин-пенициллин в/м по 2,4 млн. ЕД 1 раз в 3 нед.

Длительность применения составляет:

- для лиц, перенесших острую форму ревматической лихорадки без кардита (артрит, хорея), — не менее 5 лет;
- для больных, перенесших первичную или повторную атаку заболевания с поражением сердца (особенно при наличии признаков формирующегося или уже сформированного порока сердца), — более 5 лет или пожизненно.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ревматической лихорадкой в анамнезе и непереносимостью бета-лактамных антибиотиков в настоящее время нуждается в пересмотре из-за повсеместного нарастания резистентности БГСА к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая БГСА-тонзиллита/фарингита (см. гл. 4).

Профилактика инфекционного эндокардита

Несмотря на современные достижения в лечении ИЭ, высокая летальность при этом заболевании (20—45%) определяет его профилактику как задачу первостепенной важности.

В соответствии с рекомендациями, разработанными комитетом экспертов Американской кардиологической ассоциации, антимикробная профилактика показана в наибольшей степени больным, у которых ИЭ не только развивается значительно чаще по сравнению с популяционными данными (умеренный риск), но и ассоциируется с высокой летальностью (высокий риск).

Группы риска развития инфекционного эндокардита

К группе **высокого риска** относятся больные, имеющие:

- искусственные клапаны сердца (включая биопротезы и аллотрансплантаты);
- ИЭ в анамнезе;
- сложные "синие" врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, транспозиция крупных артерий и др.);
- оперированные системные легочные шунты.

К группе **умеренного риска** относятся больные, имеющие:

- неоперированные врожденные пороки сердца:
  - — открытый артериальный проток,
  - — дефект межжелудочковой перегородки,
  - — первичный дефект межпредсердной перегородки,
  - — коарктация аорты,
  - — двустворчатый аортальный клапан;
- приобретенные пороки сердца;
- гипертрофическую кардиомиопатию;
- — пролапс митрального клапана (ПМК) с митральной регургитацией и/или утолщением створок[1].

В эту группу также входят пациенты при миксоматозном перерождении митрального клапана.

Незначительный риск заболевания (не выше, чем в популяции)[2] характерен для пациентов, имеющих:

- изолированный вторичный дефект межпредсердной перегородки;
- оперированные врожденные пороки сердца:
  - — дефект межпредсердной перегородки;
  - — дефект межжелудочковой перегородки;
  - — открытый артериальный проток;
- аортокоронарное шунтирование в анамнезе;
- пролапс митрального клапана без митральной регургитации;
- функциональные или "невинные" сердечные шумы;
- болезнь Кавасаки в анамнезе без клапанной дисфункции;
- ревматическую лихорадку в анамнезе без порока сердца;
- водители ритма и имплантированные дефибрилляторы.

Антимикробная профилактика показана только при определенных вмешательствах, сопровождающихся бактериемией, вызванной потенциальными возбудителями ИЭ.

Антимикробная профилактика показана при следующих вмешательствах:

Стоматология:
- — экстракция зубов;
- — манипуляции на периодонте;
- — установка имплантатов;
- — вмешательства на корне зуба и др.

Дыхательные пути:
- — тонзиллэктомия и/или аденотомия;
- — операции с нарушением целостности слизистой оболочки;
- — бронхоскопия жестким бронхоскопом.

Желудочно-кишечный тракт[3]:
- — склеротерапия варикозно расширенных пищеводных вен;
- — дилатация структуры пищевода;
- — эндоскопическая ретроградная холангиография при наличии холестаза;
- — операции на желчных путях.

Урогенитальный тракт:
- — цистоскопия;
- — дилатация уретры.

Антимикробная профилактика не показана при следующих вмешательствах:

- интубации трахеи;
- бронхоскопии гибким бронхоскопом и эндоскопии (в т. ч. с биопсией — для обоих случаев), чреспищеводной эхокардиографии[4];
- катетеризации сердца, в т.ч. баллонной ангиопластике;
- имплантации водителя ритма, дефибриллятора и эндопротеза в коронарные артерии;

[1] При миксоматозном перерождении митрального клапана развитие регургитации возможно во время физической нагрузки у лиц любого возраста. У мужчин в возрасте старше 45 лет с ПМК без стойкого систолического шума антимикробная профилактика обоснована даже при отсутствии митральной регургитации в покое.

[2] Антимикробная профилактика не рекомендуется.

[3] Профилактика рекомендуется у больных группы высокого риска и возможна у больных группы умеренного риска.

[4] Во всех трех случаях профилактика возможна у больных группы высокого риска.

- разрезе или биопсии кожи (с предварительной хирургической обработкой);
- обрезании.

Антимикробная профилактика не показана также в случае отсутствия инфекции при:

- катетеризации уретры;
- расширении шейки матки и выскабливании;
- медицинском аборте;
- стерилизации;
- установке или удалении внутриматочных противозачаточных средств.

Рекомендуемые схемы антимикробной профилактики инфекционного эндокардита при различных медицинских манипуляциях

В области полости рта, пищевода, дыхательных путей (в скобках указаны дозы приема для детей до 12 лет)

Стандартная схема:

Амоксициллин внутрь 2 г (50 мг/кг) за 1 ч до процедуры.

При невозможности перорального приема:

Ампициллин в/в или в/м 2 г (50 мг/кг) за 30 мин до процедуры.

При аллергии к пенициллинам:

Внутрь за 1 ч до процедуры:

Азитромицин/кларитромицин 500 мг (15 мг/кг);

Клиндамицин 600 мг (20 мг/кг);

Цефалексин/цефадроксил 2 г (50 мг/кг).

При аллергии к пенициллинам и невозможности перорального приема:

За 30 мин до процедуры:

Клиндамицин в/в 600 мг (20 мг/кг);

Цефазолин в/м или в/в 1 г (25 мг/кг).

В области желудочно-кишечного и урогенитального трактов у больных разных групп риска (в скобках указаны дозы приема для детей до 12 лет)

- Группа высокого риска:

За 30 мин до процедуры:

Ампициллин в/м или в/в 2 г (50 мг/кг) + Гентамицин в/м или в/в 1,5 мг/кг (не более 120 мг).

Через 6 ч:

Амоксициллин внутрь1 г (25 мг/кг);

Ампициллин в/м или в/в 1 г (25 мг/кг).

- Группа высокого риска с аллергией к пенициллинам:

Ванкомицин в/в 1 г (20 мг/кг) 1—2 ч + Гентамицин в/в или в/м 1,5 мг/кг (не более 120 мг) — введение завершить за 30 мин до процедуры.

- Группа умеренного риска:

Амоксициллин внутрь 2 г (50 мг/кг) за 1 ч до процедуры.

Ампициллин в/м или в/в 2 г (50 мг/кг) за 30 мин. до процедуры.

- Группа умеренного риска с аллергией к пенициллинам:

Ванкомицин в/в 1 г (20 мг/кг) 1—2 ч — введение завершить за 30 мин до процедуры.

В клинической практике возможны ситуации, когда больные из групп риска уже получают по другим показаниям антибактериальные препараты, используемые для профилактики ИЭ. В подобных случаях целесообразно не увеличивать дозу применяемого препарата, а назначать антибиотик другой группы.

Если позволяют обстоятельства, предполагаемую процедуру желательно провести через 9—14 дней после окончания антимикробной терапии, что позволяет восстановиться обычной микрофлоре.

Схема приема антибиотиков, назначаемых с целью профилактики рецидивов острой ревматической лихорадки, не соответствует таковой для предупреждения ИЭ. У больных, длительно получавших препараты пенициллина внутрь для профилактики рецидивов острой ревматической лихорадки, существует высокая вероятность носительства зеленящих стрептококков, относительно устойчивых к антибиотикам этой группы. Этим больным для профилактики ИЭ рекомендуются макролиды (азитромицин, кларитромицин) или клиндамицин.

Предупреждение инфекций по эпидемиологическим показаниям

При эпидемических вспышках или угрозе их возникновения адекватная антимикроб-

ная профилактика с целью предотвращения распространения инфекции должна проводиться всем лицам, контактировавшим с источником инфекции.

Менингит, вызванный *N. meningitidis*:

Внутрь:

Рифампицин 0,6 г (детям по 10 мг/кг) 2 р/сут 2 дня;

Спирамицин 1,5 млн. ЕД (детям 25 мг/кг) 4 р/сут 5 дней.

Однократно:

Цефтриаксон в/м 0,25 г (детям 125 мг);

Моксифлоксацин внутрь 0,5 г.

Менингит, вызванный *H. influenzae, тип b*:

Внутрь 4 дня:

Рифампицин 0,6 г 1раз/сут.

Дифтерия

Внутрь 7—10 дней:

Эритромицин 0,5 г 4 р/сут.

Коклюш

Внутрь 14 дней:

Эритромицин 0,5 г 4 р/сут.

Сибирская язва

ЛС выбора (схемы лечения)

Внутрь 60 дней:

Моксифлоксацин 0,5 г 2 р/сут.

Альтернативные ЛС (схемы лечения)

Внутрь в течение 60 дней:

Амоксициллин 0,5 г 3 р/сут;

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут.

При одновременном применении вакцины (не менее 3 доз) срок антимикробной профилактики составляет 1—1,5 мес.

Чума

Внутрь 2 р/сут 7 дней:

Доксициклин 0,1 г;

Моксифлоксацин 0,5 г.

Туляремия (в течение 24 часов после контакта):

Внутрь 2 р/сут 7 дней:

Доксициклин 0,1 г

Моксифлоксацин 0,5 г

Боррелиоз Лайма

Внутрь 3—5 дней (от момента укуса клеща):

Доксициклин 0,1 г 2 р/сут.

Ошибки и необоснованные назначения

Одной из наиболее распространенных ошибок является назначение антимикробных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях с целью профилактики бактериальных осложнений. Показано, что частота бактериальных осложнений примерно одинакова как при приеме антибиотиков "с профилактической целью", так и при отсутствии такового.

Ошибочной также является точка зрения о необходимости назначения одновременно с антибиотиком противогрибковых средств с целью профилактики грибковых осложнений. При кратковременном применении современных антимикробных препаратов возможность развития грибковой суперинфекции достаточно мала. Профилактическое назначение антимикотиков системного действия (флуконазол, кетоконазол) оправдано только при назначении антимикробной терапии больным с выраженными иммунными нарушениями, обусловленными как самим заболеванием (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования), так и применением цитостатических препаратов. Назначение нистатина или леворина с целью профилактики грибковых суперинфекций или дисбактериоза кишечника не обосновано.

Литература

1. *Bartlett J.G. Pocket Book of Infectious Disease Therapy. 11th ed. Baltimore etc., Williams & Wilkins, 2000.*
2. *Dajani A.S., Taubert K.A., Wilson W. et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations of American Heart Association.—JAMA, 1997; 277: 1794—1801.*
3. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Eds. Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. 30th ed. Antimicrobial Therapy, Inc., USA, 2000.*

Антимикробная профилактика госпитальных инфекций в хирургической практике

Указатель описаний ЛС

Аминогликозиды
Гентамицин 742
Нетилмицин 832

Гликопептиды
Ванкомицин 737
Эдицин *957*

Линкозамиды
Линкомицин 805

Макролиды
Эритромицин 964

Нитроимидазолы
Метронидазол 816

Пенициллины
Амоксициллин/клавуланат 717
Амоксиклав *709*
Аугментин *726*
Медоклав *813*

Цефалоспорины
Цефуроксим 946
Аксетин *707*
Кетоцеф *779*
Цефазолин 929

В хирургии под антимикробной профилактикой (АМП) подразумевают **предупреждение инфекций, возникающих вследствие хирургических или других инвазивных вмешательств либо имеющих с ними связь,** но не лечение фоновой инфекции, на устранение которой направлено хирургическое вмешательство.

По данным официальной статистики, госпитальные инфекции возникают у 2—30% госпитализированных больных, а летальность при различных нозологических формах колеблется от 3,5 до 60%, достигая при генерализованных формах такого же уровня, как в доантибиотическую эру.

За последние 15—20 лет наиболее значимые успехи достигнуты в профилактике хирургических инфекций. Многочисленными экспериментальными и клиническими данными убедительно доказано, что рациональное применение антибиотиков с профилактической целью в определенных ситуациях снижает частоту послеоперационных раневых инфекций с 40—20 до 5—1,5%.

Принципы антимикробной профилактики

Современная концепция АМП базируется на нескольких принципах, каждый из которых подтвержден многочисленными научными исследованиями.

Микробная контаминация операционной раны является неизбежной даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики, и к концу операции в 80—90% случаев раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего — стафилококками. Как показано в классической работе Дж. Бурке, если в течение первых 3 часов после контаминации операционной раны уменьшить число попавших в нее бактерий[1], то тем самым можно предотвратить развитие послеоперационной раневой инфекции. Введение антибиотика ранее чем за 1 час до операции или после ее окончания является неэффективным в плане снижения частоты гнойных хирургических осложнений **(рис. 19)**.

Эти и многие другие проведенные исследования позволили сформулировать **задачи и основные положения АМП**, которые сводятся к следующему.

При осуществлении АМП необходимо стремиться не к полной эрадикации микроорганизмов, а к снижению их числа до того уровня, при котором иммунная система в состоянии защитить организм от развития инфекции.

[1] Превышение экспериментально установленного уровня 10^5–10^6 клеток на 1 г ткани способствует развитию раневой инфекции.

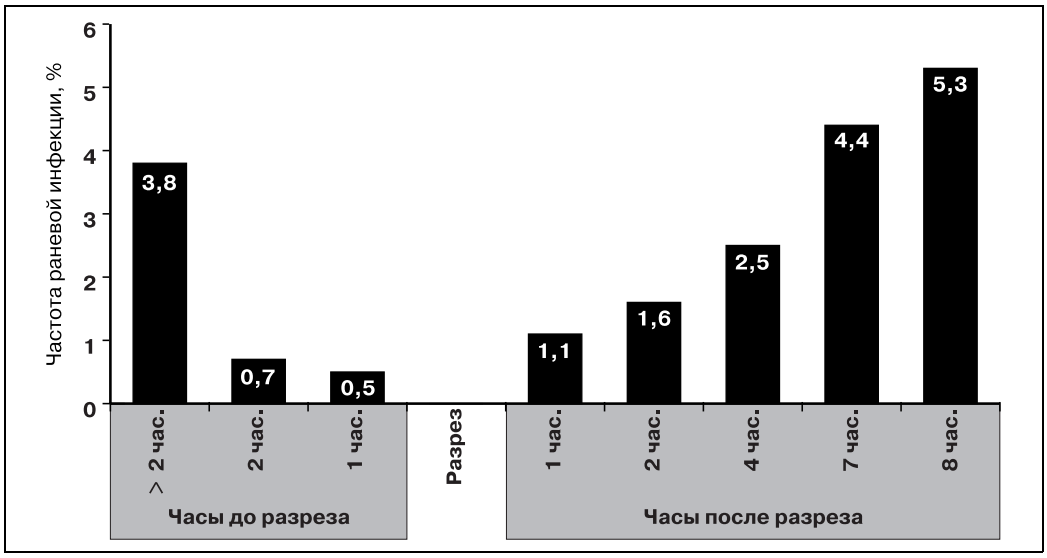

Рисунок 19. Зависимость частоты послеоперационной раневой инфекции от сроков введения антибиотика до начала операции

Эффективная концентрация антибиотика в операционной ране, превышающая МПК для возбудителей раневой инфекции, должна сохраняться на протяжении всей операции и поддерживаться к моменту наложения швов, когда микробная контаминация достигает максимума.

Решающими для развития инфекции являются первые 3 часа от момента попадания бактерий в рану, поэтому применение антибиотиков после этого срока является запоздалым, а продолжение АМП более 24 часов после операции в большинстве случаев — излишним и не ведет к снижению частоты развития послеоперационной инфекции[1].

На частоту послеоперационных осложнений влияют следующие факторы:

- вирулентность микроорганизмов, инфицировавших рану;
- величина инфицирующей дозы;
- состояние раны (наличие инородных тел, дренажей, сгустков крови, омертвевших тканей; недостаточное кровоснабжение);
- состояние больного (наличие сахарного диабета и других сопутствующих тяжелых заболеваний; лечение стероидами и иммуносупрессорами; ожирение; опухолевая кахексия; пожилой возраст);
- технические факторы (вид оперативного вмешательства, предоперационная техника, продолжительность операции).

Риск послеоперационных инфекций при различных типах хирургических вмешательств

Для стандартизации риска послеоперационных инфекций и обеспечения возможности сравнения результатов различных исследований выделяют **четыре типа хирургических вмешательств**.

"Чистые" операции:

- плановые операции, не затрагивающие ротоглотку, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт или мочевыводящие пути;
- первично закрытые раны (мастэктомия и струмэктомия, овario- и/или тубэктомия, грыжесечение, флебэктомия у больных без трофических нарушений, протезирование тазобедренного сустава, артропластика бедра);

[1] Продление АМП из-за наличия катетера и дренажа научно не обосновано и экономически не оправдано.

- ортопедические операции;
- сосудистые операции (на сердце и аорте, артериях конечностей).

Риск послеоперационных гнойных осложнений менее 5%.

"Условно чистые" операции:

- чистые операции с риском развития инфекционных осложнений (плановые операции на ротоглотке, органах брюшной, грудной полости и малого таза, которые, как правило, сопровождаются контаминацией раны нормальной микрофлорой больного);
- повторное вмешательство через "чистую" рану в течение 7 дней;
- флебэктомия у больных с трофическими нарушениями тканей (без трофических язв);
- погружной остеосинтез при закрытых переломах;
- ургентные и неотложные операции, по другим критериям входящие в группу "чистых";
- тупые травмы без разрыва полых органов.

Риск послеоперационных гнойных осложнений составляет около 10—12%.

"Загрязненные" операции:

- операционные раны, имеющие признаки негнойного воспаления;
- значительный заброс содержимого ЖКТ, вовлечение мочеполовой системы или желчных путей и наличие инфицированной мочи или желчи соответственно;
- открытые раны перед трансплантацией или закрытием;
- операции при травматических повреждениях и проникающих ранениях, обработанных в течение 4 часов.

Риск послеоперационных гнойных осложнений составляет около 20%.

"Грязные" операции:

- оперативные вмешательства на заведомо инфицированных органах и тканях;
- операции на перфорированных органах;
- оперативные вмешательства по поводу старых травматических ран;
- проникающие ранения и травматические раны, обработанные по истечении 4 часов.

Риск послеоперационных гнойных осложнений составляет около 30—40%.

Показания для антимикробной профилактики

В широком плане профилактическое применение антибиотика является обоснованным только в двух ситуациях: 1 — при наличии высокого риска развития послеоперационной инфекции и 2— когда инфекция, несмотря на относительно невысокую частоту развития, представляет непосредственную угрозу жизни или здоровью больного.

Поэтому **при операциях II типа** у больных с двумя и более факторами риска развития послеоперационной инфекции (см. выше) и **III типа** АМП является крайне желательной, в то время как **IV тип** оперативных вмешательств требует скорее терапевтического, чем профилактического применен"ия антибиотиков.

Что касается **операций I типа**, большинством специалистов признана целесообразность проведения АМП при следующих оперативных вмешательствах:

- операциях на сердце и сосудах (протезировании клапанов, коронарном шунтировании, имплантации электрокардиостимулятора, реконструктивных операциях на сосудах брюшной полости и нижних конечностей);
- больших ортопедических операциях (протезировании тазобедренного сустава, спондилодезе, тотальной артропластике бедра);
- реконструктивных операциях на костях с использованием металлоконструкций (штифтов, пластин и др.);
- операциях на голове и шее;
- любых чистых операциях продолжительностью более 3 часов.

Критерии выбора антибиотика для антимикробной профилактики

Спектр активности антибиотика должен охватывать наиболее частых возбудителей послеоперационных инфекций. Прежде

всего, это относится к грамположительной микрофлоре кожных покровов и, в первую очередь, к стафилококкам (золотистому и эпидермальному), вызывающим более 70% от общего числа послеоперационных нагноений. Антибиотик также должен перекрывать дополнительные группы эндогенных бактерий, контаминирующих рану при нарушении целостности внутренних органов и слизистых оболочек. В то же время для того, чтобы уменьшить риск селективного давления и колонизационной резистентности, препарат должен иметь как можно более узкий спектр активности.

Антибиотик должен быть безопасным для больного, хорошо проникать в ткани и не влиять на фармакокинетику средств для анестезии, в первую очередь, миорелаксантов. С этих позиций наиболее удачной группой являются цефалоспорины I—II поколения и защищенные пенициллины, имеющие относительно узкий антимикробный спектр (преимущественно грамположительные бактерии) и характеризующиеся хорошей переносимостью. Из цефалоспоринов для АМП, как правило, рекомендуются цефазолин и цефуроксим, наиболее полно удовлетворяющие вышеперечисленным требованиям. Цефалоспорины III поколения редко применяют для профилактики раневой инфекции (за исключением цефтриаксона — препарата с длительным периодом полувыведения), так как они в 2—4 раза менее активны против стафилококков и уступают цефалоспоринам I и II поколений с позиции стоимость/эффективность при АМП.

При высоком риске контаминации раны анаэробными бактериями, особенно *Bacteroides* spp. (в абдоминальной хирургии, операциях на органах малого таза, в области головы и шее), к цефалоспорину добавляют клиндамицин или метронидазол, либо используют амоксициллин/клавуланат, не уступающий цефазолину и цефуроксиму по спектру активности против грамположительных бактерий и высоко активный против анаэробов.

При аллергии на бета-лактамы или высоком риске инфицирования раны метициллинорезистентными стафилококками для АМП применяют ванкомицин.

Аминогликозиды имеют ограниченное применение при АМП из-за высокого риска нейромышечной блокады в сочетании с миорелаксантами, в то время как их нефро- и ототоксичность представляют значительно меньшую опасность в связи с непродолжительным (1—2 дозы) введением. Применение фторхинолонов при АМП практически не изучено, кроме того, они противопоказаны детям и подросткам.

Режимы антимикробной профилактики

Для проведения АМП обычно используют одну дозу препарата. Однако при длительных операциях или у больных группы риска может возникнуть необходимость в повторных введениях антибиотика для поддержания оптимальной концентрации в сыворотке крови и, следовательно, в интерстициальной жидкости и ране. Для бета-лактамов важно, чтобы эта концентрация превышала МПК для стафилококков, стрептококков и кишечной палочки в 4 раза, когда гибель бактерий достигает максимума и уже не зависит от дальнейшего нарастания концентрации препарата, но коррелирует со временем, в течение которого его уровень превышает МПК. Поэтому цефалоспорины и пенициллины относят к антибиотикам с не зависимым от концентрации, но зависимым от времени типом бактерицидного действия. Поскольку кратность введения антибиотиков определяется клиренсом препарата или периодом полувыведения, теоретически повторная доза должна вводиться через интервал времени, в 2 раза превышающий период полувыведения. С учетом поправки на активность собственных защитных сил макроорганизма, интервалы между повторным введением цефазолина, цефуроксима и амоксициллин/клавуланат при проведении АМП составляют, в среднем, 6—8 часов.

Варианты АМП[1] при операционных и инструментальных вмешательствах

На голове/шее (опухоли глотки, гортани):

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г;
Цефуроксим 1,5 г + метронидазол 0,5 г (раздельно).

На молочной железе:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г;
Цефазолин 2 г.

На пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке:

Цефазолин 2 г;
Цефуроксим 1,5 г.

На желчных путях:

Цефазолин 2 г;
Цефуроксим 1,5 г.

При грыжесечении (см. схему лечения при высоком риске осложнений)

Цефазолин 2 г;
Цефуроксим 1,5 г.

На тонком кишечнике и органах малого таза:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г;
Цефазолин 2 г +
Метронидазол 0,5 г;
Цефуроксим 1,5 г +
Метронидазол 0,5 г (раздельно).

При высоком риске осложнений[2] дополнительно вводят 2—3 дозы цефуроксима, цефазолина или амоксициллин/клавуланат (соответственно через 5—6 и 10—12 ч после первой дозы).

При кесаревом сечении[3], экстирпации матки из брюшного или влагалищного доступа:

Через 6—8 ч (всего 2 дозы):
Амоксициллин/клавуланат 1,2 г + 0,6 г;
Цефуроксим 1,5 г + 0,75 г.

При медицинском аборте (второй триместр беременности):

Однократно:
Амоксициллин/клавуланат 1,2 г;
Цефазолин 1 г;
Цефуроксим 1,5 г.

При протезировании тазобедренного сустава, спондилодезе:

Каждые 6—8 ч (всего 3 дозы):
Амоксициллин/клавуланат 1,2 г + 0,6 г + 0,6 г;
Цефазолин 2 г + 1 г + 1 г;
Цефуроксим 1,5 г + 0,75 г + 0,75 г.

При протезировании сустава, кроме тазобедренного:

Однократно:
Ванкомицин 1г.

Остеосинтез штифтом: при закрытых переломах верхних конечностей:

Однократно:
Цефазолин 2 г;
Цефуроксим 1,5 г.

Принципы антимикробной профилактики при аппендектомии

Диагноз аппендицита обычно устанавливают на основе клинических признаков, а по результатам патоморфологического исследования удаленного отростка выделяют **три формы заболевания**:

- катаральный аппендицит;
- флегмонозный аппендицит;
- перфоративный или гангренозный аппендицит (в том числе, осложненный перитонитом и абсцедированием).

У больных с **перфоративным гангренозным** и **флегмонозным аппендицитом**, не получавших антибиотики с профилактической целью, частота послеоперационной инфекции составляет 20—50%, а в группе больных, где проводилась АМП, — менее 5%. Аналогичная тенденция наблюдается и при интактном отростке (20% осложнений без применения антибиотиков и 4—6% — на фоне АМП), поскольку независимо от патоморфологического диагноза удаление отростка подвергает брюшную полость контаминации микрофлорой кишечника. Более чем в половине случаев инфекция может развиться в отдаленном периоде (вплоть до 2—4 нед после выписки больного из стационара).

Интерпретация данных бактериологиче-

[1] Антибиотик вводят внутривенно за 15—30 мин до операции во время вводного наркоза.

[2] Антибиотик вводят сразу после пережатия пуповины.

[3] Профилактика газовой гангрены.

ского исследования при перфоративном или гангренозном аппендиците чрезвычайно сложна из-за полимикробного характера микрофлоры (в одном образце в среднем можно обнаружить 11 различных видов бактерий). Среди облигатных анаэробов чаще встречается *B.fragilis*, а среди факультативных — *E.coli*. У лихорадящих больных необходимо проводить посев крови (не менее трех раздельных венопункций в течение 1 ч) в аэробных и анаэробных условиях.

Из-за недостаточной точности предоперационного и даже интраоперационного диагноза, трудностей этиологической диагностики инфекционного процесса и в связи с необходимостью срочного оперативного лечения всех больных с предположительным диагнозом острого аппендицита считают подверженными риску перфорации, поэтому они нуждаются в обязательном проведении АМП.

Применяемый препарат должен обладать бактерицидной активностью против грамотрицательных бактерий кишечной группы и анаэробных микроорганизмов — бактероидов, клостридий, пептострептококков. Этим антимикробным спектром обладает амоксициллин/клавуланат, либо комбинация цефуроксима с метронидазолом (или клиндамицином). Препараты вводят внутривенно за 15—30 минут до первого операционного разреза.

В большинстве случаев достаточно однократного применения антибиотика (катаральный и флегмонозный аппендицит без перфорации), но при перфоративном аппендиците и местном перитоните или абсцедировании продолжают применение антибиотиков в течение 3—5 дней, так как речь идет скорее о терапии, чем о профилактике.

Катаральный и флегмонозный аппендицит без перфорации:

Однократно:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г;

Цефуроксим 1,5 г ± метронидазол 0,5 г.

Перфоративный и гангренозный аппендицит:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сут;

Линкомицин 0,6 г 3 р/сут +
Гентамицин 5 мг/кг 1 р/сут;

Цефуроксим 1,5 г 3 р/сут +
Метронидазол 0,5 г 3 р/сут.

Особенности антимикробной профилактики при колоректальных операциях

Инфекции, развивающиеся после колоректальных операций, включают широкий спектр аэробных бактерий, факультативных и облигатных анаэробов, которые попадают в операционную рану из просвета кишечника, обильно колонизированного микрофлорой. В среднем в каждом случае инфекции можно обнаружить пять различных микроорганизмов, способных действовать независимо или синергидно, что создает сложности в распознавании этиологического агента, а бактериологические лаборатории часто не располагают возможностями выделять и идентифицировать бактерии, требующие особых условий культивирования.

Основными факторами риска послеоперационных инфекций являются тип операции, ее продолжительность:

- Абдоминально-перитонеальная резекция прямой кишки сопряжена с более высокой частотой развития инфекции, чем интраперитонеальная резекция.
- Операции, продолжающиеся более 3—4 часов, чаще осложняются инфекцией, чем менее длительные операции.
- Профилактическое применение адекватных препаратов снижает частоту раневой инфекции с 30—60 до 3—9%. Однако вопрос о выборе антибиотика, пути и продолжительности его применения, предпочтительности назначения одного препарата или комбинированной профилактики до конца не изучен.

В колоректальной хирургии существует три основных подхода к АМП:

Применение антибиотиков внутрь — обычно используют неомицин и эритромицин, которые назначают накануне дня операции. Частота раневой инфекции снижается с 43% (группа больных с плацебо-контролем) до 9%.

Введение антибиотика внутривенно — как правило, используют цефалоспорины

I—II поколения (в сочетании с клиндамицином или метронидазолом). Послеоперационная раневая инфекция наблюдается чаще, чем при применении антибиотиков внутрь.

Комбинация перорального и внутривенного пути введения — наиболее оптимальная схема АМП, особенно при наличии факторов риска развития инфекции:

Внутрь:

Неомицин 1 г +

Эритромицин-основание 1 г в 13, 14 часов и в 21 час накануне дня операции.

В/в:

Цефазолин 2 г или цефуроксим 1,5 г двукратно через 6—8 ч в день операции.

Необходимым предварительным условием операций на толстой кишке является удаление содержащихся в кишечнике жидкости и фекалий путем его механической подготовки. Подготовка с помощью перорального промывания кишечника изотоническим раствором удаляет из толстой кишки воздух, жидкость, фекалии и снижает число анаэробов в сигмовидной кишке более действенно, чем общепринятая трехдневная подготовка с использованием клизм.

Оценка эффективности лечения

Профилактику хирургической инфекции **считают неэффективной** при:

- Возникновении послеоперационной инфекции, а также абсцессов в зоне первичного операционного разреза и/или брюшной полости (в том числе перитонита).
- Не находящем объяснений использовании антимикробных препаратов в течение 4 недель после первичной операции.
- Возникновении необходимости дренирования операционной зоны, а также брюшной полости и прилежащих к ней образований в связи с инфекцией.

Инфекцию в отдаленных областях (например, инфекцию мочевыводящих путей, пневмонию, инфицирование внутрисосудистых систем и устройств) не рассматривают как неэффективность профилактики.

Профилактическое применение антибиотиков не заменяет общепринятых санитарно-гигиенических мероприятий, методов асептики и антисептики. АМП не может компенсировать недостаточного опыта и технических ошибок хирурга, нарушения санитарно-эпидемиологического и температурного режима в операционной, обширной кровопотери и угнетения иммунитета и не заменяет выхаживания послеоперационного больного. АМП также не предотвращает развития таких госпитальных инфекций, как вентилятор-ассоциированная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, катетер-ассоциированные инфекции и других.

Кроме того, необходимо помнить, что широкое применение АМП неизбежно ведет к селекции резистентных штаммов и повышает вероятность возникновения суперинфекции у прооперированных больных. Этот риск можно свести к минимуму, если антибиотик применяется непосредственно перед операцией, а не задолго до нее, и используется менее 24 часов в послеоперационном периоде. Такая тактика оправдана и с экономических позиций.

Литература

1. *Зубков М.Н и соавт. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия гнойных осложнений в травматологии и ортопедии. Пособие для врачей. — М: МЗ РФ, 2000; 23 с.*
2. *Кузин М.И., Костюченок Б.М. Раны и раневая инфекция. М.: Медицина, 1990; 590 с.*
3. *Александер Дж., Гуд Р.Р. Иммунология для хирургов. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1974; 191 с.*
4. *Bauer T., et al. Antibiotic prophylaxis in acute nonperforated appendicitis. Ann Surg 1989; 209: 307—311.*
5. *Bennion R.S., et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis—revisited. Fnn Surg 1990; 21: 165—171.*
6. *Bennion R.S., Thomson J.E., Baron E.J., Finegold S.M. Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology. Clin Ther 1990; 12: 1—14.*
7. *Burke J.F. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesions. Surg 1961; 50: 161—168.*

8. *Classen D.C., et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. N Engl J Med 1992: 326: 281—286.*
9. *Condon R.E., et al. Efficacy of oral and systemic antibiotic prophylaxis in colorectal operations. Arch Surg 1983: 118: 496—501.*
10. *Gilbert D.N., Moellering R.C., Sande M.A. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 31st ed. 2001; 142 p.*
11. *Heseltine P.N.R., et al. Perforated and gangrenous appendicitis: an analysis of antibiotic failures. J Infect Dis 1983; 148: 222—229.*
12. *Lau W.J., Chu K.W., Ho K.K. Prophylactic antibiotics in elective colorectal surgery. Br J Surg 1988; 75: 782—785.*
13. *Page C.P., et al. Antimicrobial Prophylaxis for Surgical Wounds: Guidelines for Clinical Care. Arch Surg 1993; 128:79—88.*
14. *Weaver M., Burdon D.W., Youngs D.J. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery. Am J Surg 1986; 151: 437—442.*
15. *Weff B.G., et al. A new bowel preparation for elective colon and rectal surgery. Arch Surg 1988; 123: 895—899.*
16. *Wenzel R.P. Epydemiology of Hospital-Acquired Infections. In. Management of hospital-acquired infections. 6th ICID Congress. 1991; 4—9.*
17. *Wenzel R.P. Prevention and control of nosocomial infections. Williams and Wilkins. Baltimore, 1987; 64 p.*

РАЗДЕЛ III

СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- **Указатель международных и торговых наименований лекарственных средств**
- **Описания международных и торговых наименований лекарственных средств**

Указатель международных и торговых наименований лекарственных средств

В Указатель включены международные и торговые наименования антимикробных лекарственных средств, разрешенных к применению на территории Российской Федерации по состоянию на 1 января 2003 г. Основным источником является электронная версия Государственного реестра лекарственных средств (ИПС "КлиФар").

Международные непатентованные наименования лекарственных средств

Напечатаны строчными буквами. Напротив каждого МНН указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации.
Детальные описания МНН приведены во второй части данного раздела. МНН, описания которых приведены во второй части данного раздела, даны *курсивом.*

азитромицин	Азивок, Азитрал, Азитромицин-АКОС, Азитромицина дигидрат, Азитромицина моногидрат, Зимакс, *Зитролид*, *Сумамед*, Сумамед форте, Сумамецин, Хемомицин

Торговые наименования лекарственных средств

Напечатаны с заглавной буквы. Напротив каждого ТН указано соответствующее МНН. ТН, описания которых приведены во второй части данного раздела, даны *курсивом.*

Азивок	азитромицин
Сумамед	азитромицин

Комбинированные лекарственные средства

Выделены **жирным шрифтом**. Напротив каждого комбинированного лекарственного средства указаны торговые наименования, зарегистрированные в Российской Федерации.
Описания отдельных комбинированных лекарственных средств приведены во второй части данного раздела.

хлорамфеникол/метилурацил	Левомеколь

5-нитрокс	*нитроксолин*
5-НОК	*нитроксолин*
абакавир	Зиаген
Абактал	пефлоксацин
Авелокс	моксифлоксацин
Агенераза	*ампренавир*
Азактам	*азтреонам*
Азивок	азитромицин

Азидотимидин	зидовудин
Азитрал	*азитромицин*
Азитрокс	азитромицин
азитромицин	Азивок, Азитрал, *Азитрокс*, Азитромицин-АКОС, *Зитролид*, Сумазид, *Сумамед*, Сумамецин, *Хемомицин*
Азитромицин-АКОС	*азитромицин*
азлоциллин	Азлоциллина натриевая соль
азтреонам	Азактам
Акваметро	*метронидазол*
Акваципро	*ципрофлоксацин*
Аксетин	цефуроксим
Альгикол-АКФ	фуразидин на коллагеновой основе
Альгикол-ФА	**альгинат/фуразидин/анилокаин**
Альгимаф	мафенид
альгинат/фуразидин/анилокаин	Альгикол-ФА
Альгипор	**фурацилин/альгинат натрия/глюконат кальция**
Альфацет	*цефаклор*
амикацин	Амикин, Амикозит, Селемицин, *Хемамицин*
Амикин	*амикацин*
Амикозит	*амикацин*
аминитрозол	Нитазол
Амоклан Гексал	**амоксициллин/клавуланат**
Амоксиклав	**амоксициллин/клавуланат**
амоксициллин	Амоксициллин ВАТХЭМ, Амоксициллин Ратиофарм 250 ТС, Амоксон, Амосин, *Оспамокс*, Раноксил, Упсамокс, Флемоксин Солютаб, *Хиконцил*
Амоксициллин ВАТХЭМ	*амоксициллин*
Амоксициллин Ратиофарм 250 ТС	*амоксициллин*
амоксициллин/клавуланат	Амоклан Гексал, *Амоксиклав*, *Аугментин*, Курам, *Медоклав*, Ранклав
Амоксон	амоксициллин
аморолфин	Лоцерил
Амосин	*амоксициллин*
Ампирекс	*ампициллин*
Амписид	**ампициллин/сульбактам**
ампициллин	Ампирекс, Ампициллин Ватхэм, Ампициллин –АКОС, Ампициллин – КМП, Ампициллина тригидрат-Дарница, Зетсил, Стандациллин, Упсампи
Ампициллин – АКОС	*ампициллин*

Ампициллин – КМП	*ампициллин*
Ампициллин Ватхэм	*ампициллин*
ампициллин/сульбактам	Амписид, Сулациллин, Сультасин, Уназин
Ампициллина тригидрат-Дарница	*ампициллин*
ампренавир	Агенераза
амфотерицин В	Фунгизон, Фунгилин
Анашиспон	шиконин
антазолин/тетризолин	Н1 антигистаминовые блокаторы
Антифунгол	*клотримазол*
Апбутол	*этамбутол*
Апо-Докси	*доксициклин*
Апо-Метронидазол	*метронидазол*
артеметер*	ЛС в РФ не зарегистрировано
артемизинин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
артесунат*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Арфлокс	*ципрофлоксацин*
Аугментин	**амоксициллин/клавуланат**
Афеноксин	*ципрофлоксацин*
ацетилцистеинат (соль эфиров эритромицина)*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Ацигерпин	*ацикловир*
ацикловир	Ацигерпин, Ацикловир-Акри, Ациклостад международный, Виролекс, Виворакс, Герпесин, Герперакс, Зовиракс, Ловир, Ксоровир, Медовир,
Ацикловир-Акри	*ацикловир*
Ациклостад международный	*ацикловир*
Бактрим	*ко-тримоксазол*
Бактробан	мупироцин
Банеоцин	**бацитрацин/неомицин**
Батрафен	*циклопирокс*
бацитрацин/неомицин	*Банеоцин*
БД-Рокс	*рокситромицин*
Бенемицин	*рифампицин*
бензатин бензилпенициллин	Бензатинбензилпенициллин, Бензициллин-1, Бициллин-1, *Ретарпен*, Экстенциллин
бензилпенициллин	Бензилпенициллин-КМП, Пенициллин G натриевая соль, Пенициллин G натриевая соль стерильная, *Прокаин пенициллин G 3 мега*, Прокаин-Бензилпенициллин
Бензилпенициллина новокаиновая соль	*бензилпенициллин*
Бензилпенициллин-КМП	*бензилпенициллин*
Бензициллин-1	*бензатин бензилпенициллин*

Берлоцид	*ко-тримоксазол*
Бикотрим	*ко-тримоксазол*
Биноклар	кларитромицин
Биопарокс	фюзафюнжин
Биотраксон	*цефтриаксон*
Биотум	*цефтазидим*
Бисептин	*ко-тримоксазол*
Би-Септин	*ко-тримоксазол*
Бисептол	ко-тримоксазол
бифоназол	Бифосин, Бифоспор, *Микоспор*
Бифосин	*бифоназол*
Бифоспор	*бифоназол*
Бициллин-1	*бензатин бензилпенициллин*
борная кислота	Борная кислота
Брилид	*рокситромицин*
бриллиантовый зеленый	Бриллиантовый зеленый
бринзоламид	Ферменты и антиферменты
Брифесептол	*ко-тримоксазол*
бродимоприм*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Бруламицин	*тобрамицин*
бутаконазол*	ЛС в РФ не зарегистрировано
валацикловир	Валтрекс
Валтрекс	*валацикловир*
Ванколед	*ванкомицин*
ванкомицин	Ванколед, Ванкоцин, Ванмиксан, *Эдицин*
Ванкоцин	*ванкомицин*
Ванмиксан	*ванкомицин*
Веро-Флуконазол	*флуконазол*
Веро-ципрофлоксацин	*ципрофлоксацин*
Верцеф	*цефаклор*
Вибрамицин	*доксициклин*
Виворакс	*ацикловир*
видарабин**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Видекс	*диданозин*
Вильпрафен	*джозамицин*
Вирамун	*невирапин*
Виролекс	*ацикловир*
Витабакт	*пиклоксидин*
Вицеф	*цефтазидим*
Вудазидин	*зидовудин*
Вулмизолин	*цефазолин*

галофантрин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
ганцикловир	Цимевен
гатифлоксацин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
гексетидин	Гексорал
Гексикон	хлоргексидин
Гексорал	гексетидин
гемифлоксацин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Гентамисин	гентамицин
гентамицин	Гентамисин, Гентамицин-М.Дж
гентамицин/дексаметазон	Декса-Гентамицин
Гентамицин-М.Дж	*гентамицин*
Герперакс	*ацикловир*
Герпесин	*ацикловир*
гидроксиметилхиноксилиндиоксид/тримекаин	Диоксизоль
гидроксиметилхиноксилиндиокси/тримекаин/метилурацил	Диоксиколь
Гинезол 7	*миконазол*
Гино-Дактарин	*миконазол*
Гино-Микозал	*миконазол*
Гино-Певарил	*эконазол*
Гино-Певарил	*эконазол*
Гино-травоген овулум	*изоконазол*
грепафлоксацин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
гризеофульвин	Гризеофульвин-форте
Гризеофульвин-форте	*гризеофульвин*
Гросептол	*ко-тримоксазол*
Дактарин	*миконазол*
Далацин	*клиндамицин*
Далацин Т	*клиндамицин*
Далацин Ц	*клиндамицин*
Далацин Ц фосфат	*клиндамицин*
Дардум	*цефоперазон*
Двасептол	*ко-тримоксазол*
Декса-Гентамицин	**гентамицин/дексаметазон**
джозамицин	Вильпрафен
диаверидин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Диастат	нифуроксазид
дигидроэметин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
диданозин	Видекс
дилоксанид фуроат*	ЛС в РФ не зарегистрировано

Диоксидин	Диоксидин
диоксидин/метилурацил	Метилдиоксилин
Диоксизоль	**гидроксиметилхиноксилиндиокси/тримекаин**
Диоксиколь	**гидроксиметилхиноксилиндиокси/тримекаин/метилурацил**
диритромицин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Дифлазон	*флуконазол*
Дифлюкан	*флуконазол*
Доксал	*доксициклин*
Доксидар	*доксициклин*
доксициклин	Апо-Докси, Вибрамицин, Доксал, Доксидар, Доксициклин-Штада, Доксициклин Акос, Медомицин, Этидоксин, Юнидокс солютаб
Доксициклин Акос	*доксициклин*
Доксициклин-Штада	*доксициклин*
Дуатакс	*цефотаксим*
Дуо-Септол	*ко-тримоксазол*
Дурацеф	Цефадроксил
Екокс	*этамбутол*
ЕМБ-Фатол 400	*этамбутол*
залцитабин	Хивид
Заноцин	офлоксацин
Зерит	*ставудин*
Зетсил	*ампициллин*
Зеффикс	*ламивудин*
Зиаген	*абакавир*
Зивокс	линезолид
зидовудин	Азидотимидин, Вудазидин, Каназол, Орунгал, Румикоз
Зинацеф	*цефуроксим*
Зиндолин	*ципрофлоксацин*
Зиннат	*цефуроксим*
Зитролид	азитромицин
Зовиракс	*ацикловир*
Золин	*цефазолин*
Золфин	*цефазолин*
изоконазол	Гино-травоген овулум, Травоген
изониазид	Изониазид-АКОС, Изониазид-Дарница
изониазид/рифампицин	*Римактазид*
изониазид/рифампицин/пиразинамид	*Римкур*

изониазид/рифампицин/пиразинамид/этамбутол	*Римстар*
Изониазид-АКОС	*изониазид*
Изониазид-Дарница	*изониазид*
Имекс	*тетрациклин*
Имидил	*клотримазол*
имиквимод*	ЛС в РФ не зарегистрировано
имипенем/циластатин	Тиенам
Инвираза	*саквинавир*
индинавир	Криксиван
интерферон гамма*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Интразолин	*цефазолин*
Интратаксим	*цефотаксим*
Ирунин	итраконазол
итраконазол	*Ирунин*, Итрамикол, Каназол, Орунгал, Румикоз
Итрамикол	*итраконазол*
Ифенек	*эконазол*
Ифизол	*цефазолин*
Ифицеф	*цефтриаксон*
Ифиципро	*ципрофлоксацин*
Йенамазол 100	*клотримазол*
йод	Йод
Йодовидон	поливидон-йод
Йодовидон и Повидон-Йод	поливидон-йод
Йодопирон	**поливинилпирролидонйод/калия йодид**
Йодопирон	**поливинилпирролидонйод/калия йодид/ПАВ**
йодохинол*	ЛС в РФ не зарегистрировано
календулы настойка	Календулы настойка
калия перманганат	Калия перманганат
Каназол	*итраконазол*
Каназол	*зидовудин*
канамицин	Канамицин-АКОС, Умекан 1000
Канамицин-АКОС	*канамицин*
Кандибене	*клотримазол*
Кандид	*клотримазол*
Кандид–В6	*клотримазол*
Канестен	*клотримазол*
Канизон	*клотримазол*
карбенициллин	Карбенициллина динатриевая соль
карбомер	Регидранты

каспофунгин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Квинтор	*ципрофлоксацин*
Квипро	*ципрофлоксацин*
кетоконазол	Микозорал, Низорал, Ороназол
Кетоцеф	цефуроксим
Кефадим	*цефтазидим*
Кефзол	*цефазолин*
Кефотекс	*цефотаксим*
Кирин	*спектиномицин*
Клабакс	кларитромицин
кларитромицин	*Биноклар, Клабакс, Клацид,* Клацид СР, *Фромилид*
Клафобрин	*цефотаксим*
Клафоран	цефотаксим
Клацид СР	кларитромицин
Климицин	*клиндамицин*
клинафлоксацин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
клиндамицин	Далацин, Далацин Т, Далацин Ц, Далацин Ц фосфат, Климицин, Клиндафер
Клиндафер	*клиндамицин*
Клион	*метронидазол*
Кломазол	*клотримазол*
клотримазол	Антифунгол, Имидил, Йенамазол 100, Кандибене, Кандид, Кандид–В6, Канестен, Канизон, Кломазол, Менстан, Фактодин, Фунгинал
КМП-Линкомицин	*линкомицин*
Коксерин	*циклосерин*
Колбиоцин	**тетрациклин/хлорамфеникол/колистиметат натрий**
Коллахит-ФА	**хитозан/фуразидин/анилокаин**
Комбутол	*этамбутол*
ко-тримоксазол	Бактрим, Берлоцид, Би-Септин, Бикотрим, Бисептин, Бисептол, Брифесептол, Гросептол, Двасептол, Дуо-Септол, Котримфарм 480 , Котримол, Ориприм, Ранкотрим, Септрим, Суметролим, Циплин
Котримол	*ко-тримоксазол*
Котримфарм 480	*ко-тримоксазол*
Криксиван	*индинавир*
Ксенаквин	*ломефлоксацин*
Ксоровир	*ацикловир*
Курам	**амоксициллин/клавуланат**
Лавендул	**мирамистин/ультрализин**

Лайпроквин	*ципрофлоксацин*
ламивудин	Зеффикс, Эпивир ТриТи Си
Левовинизоль	*хлорамфеникол*
Левомеколь	**хлорамфеникол/метилурацил**
Левомицетин	*хлорамфеникол*
Леворидон	*леворин*
леворин	Леворидон, Левориновая мазь
Левориновая мазь	*леворин*
Левосин	**хлорамфеникол/сульфадиметоксин/ метилурацил/тримекаин**
левофлоксацин	*Таваник*
лейкомицин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Лендацин	цефтриаксон
Ли-бутол	*этамбутол*
Лидаприм	**сульфаметрол/триметоприм**
Лизолин	*цефазолин*
Линамид	*пиразинамид*
линезолид	*Зивокс*
линкомицин	КМП-Линкомицин, Линкоцин, Медоглицин, Нелорен
Линкоцин	*линкомицин*
Липрохин	*ципрофлоксацин*
Лифаксон	*цефтриаксон*
Лифоран	*цефотаксим*
Лифузоль	*нитрофурал*
Ловир	*ацикловир*
Ломефлокс	*ломефлоксацин*
ломефлоксацин	Ксенаквин, Ломефлокс, Ломфлокс, Максаквин, Окацин
Ломфлокс	*ломефлоксацин*
Лонгацеф	*цефтриаксон*
Лоцерил	*аморолфин*
Макмирор	*нифурател*
Макокс	*рифампицин*
Макрозид	*пиразинамид*
Макропен	мидекамицин
Максаквин	*ломефлоксацин*
Максипим	цефепим
Макситрол	**неомицин/полимиксин В/дексаметазон**
Мандол	*цефамандол*
мафенид	Альгимаф
Мегион	цефтриаксон

меглумина антимонат*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Медазол	*метронидазол*
Медовир	*ацикловир*
Медоглицин	*линкомицин*
Медоклав	**амоксициллин/клавуланат**
Медомицин	*доксициклин*
Медофлюкон	флуконазол
Медоцеф	цефоперазон
Медоциприн	*ципрофлоксацин*
мезлоциллин**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Менстан	*клотримазол*
Меронем	*меропенем*
меропенем	Меронем
метациклин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Метилдиоксилин	**диоксидин/метилурацил**
метиоприм*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Метрогил	*метронидазол*
Метролакэр	*метронидазол*
метронидазол	Акваметро, Апо-Метронидазол, Клион, Медазол, Метрогил, Метролакэр, Метронидазол Ватхэм, Метронидазол Никомед, Метронидазол-Русфар, Метронидазол-ТАТ, Метронидазол-Тева, Розамет, Росекс, Трихазол, Трихоброл, Трихопол, Флагил, Эфлоран
Метронидазол Ватхэм	*метронидазол*
Метронидазол Никомед	*метронидазол*
Метронидазол-Русфар	*метронидазол*
Метронидазол-ТАТ	*метронидазол*
Метронидазол-Тева	*метронидазол*
мидекамицин	*Макропен*
Микобутол	*этамбутол*
Микозон	*миконазол*
Микозорал	*кетоконазол*
Микомакс	флуконазол
миконазол	Гинезол 7, Гино-Дактарин, Гино-Микозал, Дактарин, Микозон
Микосист	*флуконазол*
Микоспор	бифоназол
Микрофлокс	*ципрофлоксацин*
миноциклин**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
миокамицин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
мирамистин	Мирамистин

мирамистин/ультрализин	Лавендул
Мифунгар крем	*оксиконазол*
моксифлоксацин	*Авелокс*
Монурал	*фосфомицин*
мупироцин	Бактробан
Назол	оксиметазолин
натамицин	Пимафуцин
натрия парааминосалицилат	*ПАСК*
натрия хлорид	*Салин*
нафтифин	*Экзодерил*
Нацеф	*цефазолин*
Небцин	*тобрамицин*
невирапин	Вирамун
Нелорен	*линкомицин*
неомицин	Неомицина сульфат
неомицин/полимиксин В/дексаметазон	Макситрол
Неомицина сульфат	*неомицин*
Неофлоксин	*ципрофлоксацин*
нетилмицин	Нетромицин
Нетромицин	*нетилмицин*
Низорал	*кетоконазол*
нистатин	Нистатиновая мазь
Нитазол	аминитрозол
Нитацид	**сульфаниламид/аминитрозол**
нитроксолин	5-нитрокс, 5-НОК, Нитроксолин-АКОС
Нитроксолин-АКОС	*нитроксолин*
нитрофурал	Лифузоль, Фурапласт, Фурацилин
нитрофурантоин	Фурадонин
нифурател	Макмирор
нифуроксазид	Диастат, Эрсефурил
Норбактин	норфлоксацин
Норвир	*ритонавир*
норфлоксацин	*Норбактин*
Окацин	*ломефлоксацин*
оксациллин	Оксациллин-АКОС, Оксациллин-КМП, Оксациллин-ТАТ, Оксациллин-Ферейн
Оксациллин-АКОС	*оксациллин*
Оксациллин-КМП	*оксациллин*
Оксациллин-ТАТ	*оксациллин*
Оксациллин-Ферейн	оксациллин
оксиконазол	Мифунгар крем

оксиметазолин	*Назол*
оксиназол*	ЛС в РФ не зарегистрировано
окситетрациклин	Окситетрациклина дигидрат
олеандомицин	Олеандомицина фосфат
Оризолин	*цефазолин*
Ориприм	*ко-тримоксазол*
Оритаксим	*цефотаксим*
орметоприм*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Ороназол	*кетоконазол*
Орунгал	*итраконазол*
Орунгал	*зидовудин*
Оспамокс	амоксициллин
Оспексин	цефалексин
Оспен АА	феноксиметилпенициллин
Оспен-750	*феноксиметилпенициллин*
офлоксацин	*Заноцин, Офлоксин 200*
Офлоксин 200	*офлоксацин*
Офрамакс	цефтриаксон
пропионил (эфир эритромицина)*	ЛС в РФ не зарегистрировано
пропионилмеркап-тосукцинат (соль эфиров эритромицина)*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Палин	*пипемидовая кислота*
Палитрекс	*цефалексин*
паромомицин**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
ПАСК	натрия парааминосалицилат
Певарил	*эконазол*
Пенициллин G натриевая соль	*бензилпенициллин*
Пенициллин Фау	*феноксиметилпенициллин*
Пенициллин Фау калиевая соль	*феноксиметилпенициллин*
пентамидин**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Петеха	*протионамид*
пефлоксацин	*Абактал*
Пза-Сиба	*пиразинамид*
Пизина	*пиразинамид*
пиклоксидин	Витабакт
Пимафуцин	*натамицин*
Пимидель	*пипемидовая кислота*
Пипегал	*пипемидовая кислота*
Пипем	*пипемидовая кислота*
пипемидовая кислота	Палин, Пипегал, Уротрактин, Пипем, Уропимид, Пимидель

пиперациллин	Пипрацил, Пициллин
пиперациллин/тазобактам	Тазоцин
Пипрацил	*пиперациллин*
пиразинамид	Линамид, Макрозид, Пза-Сиба, Пизина, Пирафат
Пирафат	*пиразинамид*
пириметамин/сульфадоксин	Фансидар
Пициллин	пиперациллин
Повидон-Йод	поливидон-йод
полиаденил-уридиловая кислота	Иммуномодуляторы
поливидон-йод	Йодовидон
поливидон-йод/ПАВ	Сульйодопирон
поливинилпирролидонйод/калия йодид	Йодопирон
поливинилпирролидонйод/калия йодид/ ПАВ	Йодопирон
полимиксин В	Полимиксина В сульфат
Полимиксина В сульфат	полимиксин В
Прокаин пенициллин G 3 мега	бензилпенициллин
Прокаин-Бензилпенициллин	*бензилпенициллин*
Проницид	*протионамид*
протионамид	Петеха, Проницид, Протомид
Протомид	*протионамид*
Проципро	*ципрофлоксацин*
Ранклав	**амоксициллин/клавуланат**
Ранкотрим	*ко-тримоксазол*
Раноксил	*амоксициллин*
Ретарпен	бензатин бензилпенициллин
Рефлин	*цефазолин*
Реципро	*ципрофлоксацин*
Римактазид	**изониазид/рифампицин**
Римкур	**изониазид/рифампицин/пиразинамид**
Римпин	рифампицин
Римстар	**изониазид/рифампицин/пиразинамид/ этамбутол**
ритонавир	Норвир
Рифамор	*рифампицин*
рифампицин	Бенемицин, Макокс, Р-цин, Римпин, Рифамор, Рифацин, Тибицин, Эремфат 600
Рифацин	*рифампицин*
Ровамицин	спирамицин
Розамет	*метронидазол*
рокитамицин*	ЛС в РФ не зарегистрировано

Роксид	*рокситромицин*
рокситромицин	БД-Рокс, Брилид, Роксид, Рокситромицин Лек, *Рулид*, Рулицин
Рокситромицин Лек	*рокситромицин*
Росекс	*метронидазол*
Роцефин	цефтриаксон
ртутная мазь желтая**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Рулид	рокситромицин
Рулицин	*рокситромицин*
Румикоз	*итраконазол*
Румикоз	*зидовудин*
Р-цин	*рифампицин*
саквинавир	Инвираза, Фортоваза
Салин	натрия хлорид
Селемицин	*амикацин*
Септрим	*ко-тримоксазол*
серебра нитрат	Серебра нитрат
сизомицин	Сизомицина сульфат
Синтомицина линимент	*хлорамфеникол*
ситафлоксацин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Сифлокс	*ципрофлоксацин*
Спарфло	спарфлоксацин
спарфлоксацин	*Спарфло*
спектиномицин	*Кирин*
спирамицин	*Ровамицин*
Споридекс	*цефалексин*
стеарат (соль эритромицина)*	ЛС в РФ не зарегистрировано
ставудин	Зерит
Стандациллин	*ампициллин*
стрептомицин	Стрептомицин-КМП
Стрептомицин-КМП	*стрептомицин*
Стрептонитол	**сульфаниламид/аминитрозол**
Сулациллин	**ампициллин/сульбактам**
Сульйодопирон	**поливидон-йод/ПАВ**
Сульперазон	**цефоперазон/сульбактам**
Сультасин	**ампициллин/сульбактам**
сульфадиазин	Сульфазин
Сульфадимезин	*сульфадимидин*
сульфадиметоксин	Сульфадиметоксина таблетки
сульфадимидин	Сульфадимезин
Сульфазин	*сульфадиазин*

сульфален	Сульфален-Н.С.
Сульфален-Н.С.	*сульфален*
сульфаметрол/триметоприм	Лидаприм
сульфамонометоксин	Сульфамонометоксина таблетки
сульфамонометоксин/триметоприм	Сульфатон
сульфаниламид/аминитрозол	Нитацид, Стрептонитол
Сульфатон	**сульфамонометоксин/триметоприм**
сульфацетамид	Сульфацил натрия
Сульфацил натрия	*сульфацетамид*
Сумазид	*азитромицин*
Сумамед	азитромицин
Сумамецин	*азитромицин*
Суметролим	*ко-тримоксазол*
Суперо	*цефуроксим*
Супракс	*цефиксим*
Сурал	*этамбутол*
суфадиметоксин	Сульфадиметоксина таблетки
тролеандомицин (эфир олеандомицина)*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Таваник	левофлоксацин
Тазоцин	**пиперациллин/тазобактам**
Талцеф	*цефотаксим*
Таргоцид	*тейкопланин*
Тарцефоксим	*цефотаксим*
Тацип	*ципрофлоксацин*
тейкопланин	Таргоцид
телитромицин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Темибутол	*этамбутол*
Терцеф	*цефтриаксон*
тетрациклин	Имекс
тетрациклин/хлорамфеникол/колистиметат натрий	Колбиоцин
тетроксоприм*	ЛС в РФ не зарегистрировано
тиамфеникол	Флуимуцил-антибиотик ИТ
тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Тибицин	*рифампицин*
Тиенам	**имипенем/циластатин**
Тизим	*цефтазидим*
тикарциллин/клавуланат	Тиментин
Тиментин	**тикарциллин/клавуланат**
Тиротакс	цефотаксим
тобрамицин	Бруламицин, Небцин, Тобрекс

Тобрекс	*тобрамицин*
Тороцеф	*цефтриаксон*
тосуфлоксацин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Тотацеф	*цефазолин*
Травоген	*изоконазол*
Триаксон	*цефтриаксон*
трифлюридин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Трихазол	*метронидазол*
Трихоброл	*метронидазол*
Трихопол	*метронидазол*
тровафлоксацин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Троксон	*цефтриаксон*
Умекан 1000	*канамицин*
Уназин	**ампициллин/сульбактам**
Упсамокс	*амоксициллин*
Упсампи	*ампициллин*
Уропимид	*пипемидовая кислота*
Уротрактин	*пипемидовая кислота*
Фактодин	*клотримазол*
Фансидар	**пириметамин/сульфадоксин**
феноксиметилпенициллин	*Оспен АА*, Оспен-750, Пенициллин Фау, Пенициллин Фау калиевая соль, Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм
феносал*	ЛС в РФ не зарегистрировано
фенспирид	*Эреспал*
Флагил	*метронидазол*
Флемоксин Солютаб	*амоксициллин*
Флуимуцил-антибиотик ИТ	*тиамфеникол*
Флукозан	флуконазол
флуконазол	Веро-Флуконазол, Дифлазон, *Дифлюкан*, *Медофлюкон*, *Микомакс*, Микосист, *Флукозан*, Флукорал, Флукорик, Флусенил, Флюкостат , Флюмикон, Форкан, Фунголон
Флукорал	*флуконазол*
Флукорик	*флуконазол*
флуритромицин*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Флусенил	*флуконазол*
Флюкостат	*флуконазол*
Флюмикон	*флуконазол*
фолиновая кислота*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Форкан	*флуконазол*
Фортазим	*цефтазидим*

Фортоваза	*саквинавир*
Фортум	*цефтазидим*
Форцеф	*цефтриаксон*
фоскарнет натрия*	ЛС в РФ не зарегистрировано
фосфомицин	Монурал
Фромилид	кларитромицин
фузидиевая кислота	Фузидин, Фуцидин, Фуциталмик
Фузидин	*фузидиевая кислота*
Фунгизон	*амфотерицин В*
Фунгилин	*амфотерицин В*
Фунгинал	*клотримазол*
Фунголон	*флуконазол*
Фуразидин	*фуразидин*
Фурадонин	нитрофурантоин
фуразидин	фуразидин, Фурамаг
фуразидин на коллагеновой основе	Альгикол-АКФ
фуразолидон	Фуразолидона таблетки
Фурамаг	*фуразидин*
Фурапласт	*нитрофурал*
Фурацилин	*нитрофурал*
фурацилин/альгинат натрия/глюконат кальция	Альгипор
Фуцидин	*фузидиевая кислота*
Фуциталмик	*фузидиевая кислота*
фюзафюнжин	*Биопарокс*
Хемацин	амикацин
Хемомицин	азитромицин
Хивид	*залцитабин*
Хиконцил	амоксициллин
химотрипсин	*Протеолитики*
хитозан/фуразидин/анилокаин	*Коллахит-ФА*
хлорамфеникол	Левовинизоль, Левомицетин, Синтомицина линимент
хлорамфеникол/метилурацил	*Левомеколь*
хлорамфеникол/сульфадиметоксин/метилурацил/тримекаин	Левосин
хлоргексидин	*Гексикон*
Цедекс	*цефтибутен*
Цезолин	*цефазолин*
Цеклор	*цефаклор*
Цеклор Стада Международный	Цефаклор
Цепрова	*ципрофлоксацин*

Цетакс	*цефотаксим*
Цефабол	*цефотаксим*
Цефабол	*цефотаксим*
цефадроксил	Дурацеф
цефазолин	Вулмизолин, Золин, Золфин, Интразолин, Ифизол, Кефзол, Лизолин, Нацеф, Оризолин, Рефлин, Тотацеф, Цезолин, Цефазолин Ватхэм, Цефазолин Никомед, Цефазолин-КМП, Цефазолин-Тева, Цефамезин, Цефезол, Цефзолин
Цефазолин Ватхэм	*цефазолин*
Цефазолин Никомед	*цефазолин*
Цефазолин-КМП	*цефазолин*
Цефазолин-Тева	*цефазолин*
Цефаклен	*цефалексин*
цефаклор	Альфацет, Верцеф, Цеклор, Цеклор Стада Международный
Цефаксон	*цефтриаксон*
цефалексин	*Оспексин*, Палитрекс, Споридекс, Цефаклен, Цефалексин АКОС, Цефалексин-Тева
Цефалексин АКОС	*цефалексин*
Цефалексин-Тева	*цефалексин*
цефалотин	Цефалотина натриевая соль
Цефамабол	*цефамандол*
цефамандол	Мандол, Цефамабол, Цефамандола нафат, Цефат
Цефамандола нафат	*цефамандол*
Цефамезин	*цефазолин*
Цефантрал	*цефотаксим*
Цефат	*цефамандол*
Цефезол	*цефазолин*
цефепим	*Максипим*
Цефзолин	*цефазолин*
цефиксим	Супракс, Цефспан
цефметазол*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Цефобак	*ципрофлоксацин*
Цефобид	цефоперазон
Цефоперабол	*цефоперазон*
цефоперазон	Дардум, *Медоцеф*, *Цефобид*, Цефоперабол
цефоперазон/сульбактам	*Сульперазон*
Цефосин	*цефотаксим*

цефотаксим	Дуатакс, Интратаксим, Кефотекс, Клафобрин, *Клафоран*, Лифоран, Оритаксим, Талцеф, Тарцефоксим, *Тиротакс*, Цетакс, Цефабол, Цефантрал, Цефосин, Цефотаксим-КМП, Цефтакс
Цефотаксим-КМП	*цефотаксим*
цефотетан*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Цефсон	*цефтриаксон*
Цефспан	*цефиксим*
цефтазидим	Биотум, Вицеф, Кефадим, Тизим, Фортазим, Фортум, Цефтидин
Цефтакс	*цефотаксим*
цефтибутен	Цедекс
Цефтидин	*цефтазидим*
цефтизоксим	Эпоцелин
цефтриаксон	Биотраксон, Ифицеф, *Лендацин*, Лифаксон, Лонгацеф, *Мегион*, *Офрамакс*, Роцефин, Терцеф, Тороцеф, Триаксон, Троксон, Форцеф, Цефаксон, Цефсон, Цефтриаксон-АКОС, Цефтриаксон-КМП, Цефтриаксон ПНИТИА, Цефтрон
Цефтриаксон ПНИТИА	*цефтриаксон*
Цефтриаксон-АКОС	*цефтриаксон*
Цефтриаксон-КМП	*цефтриаксон*
Цефтрон	*цефтриаксон*
Цефуксим	*цефуроксим*
Цефурабол	*цефуроксим*
цефуроксим	*Аксетин*, Зинацеф, Зиннат, *Кетоцеф*, Суперо, Цефуксим, Цефурабол
циклопирокс	Батрафен
циклосерин	Коксерин
Цилоксан	*ципрофлоксацин*
Цимевен	*ганцикловир*
циноксацин**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Циплин	*ко-тримоксазол*
Циплокс	*ципрофлоксацин*
Ципринол	*ципрофлоксацин*
Ципробай	ципрофлоксацин
Ципробид	*ципрофлоксацин*
Ципрова	*ципрофлоксацин*
Ципровин	*ципрофлоксацин*
Ципродар	*ципрофлоксацин*
Ципроквин	*ципрофлоксацин*
Ципролет	ципрофлоксацин

Ципромед	*ципрофлоксацин*
ципрофлоксацин	Акваципро, Арфлокс, Афеноксин, Веро-ципрофлоксацин, Зиндолин, Ифиципро, Квинтор, Квипро, Лайпроквин, Липрохин, Медоциприн, Микрофлокс, Неофлоксин, Проципро, Реципро, Сифлокс, Тацип, Цепрова, Цефобак, Цилоксан, Циплокс, *Ципринол*, *Ципробай*, Ципробид, Ципрова, Ципровин, Ципродар, Ципроквин, *Ципролет*, Ципромед, *Цифран*
Цитивир	*ацикловир*
Цифран	ципрофлоксацин
шиконин	Анашиспон
эстолат (соль эфиров эритромицина)*	ЛС в РФ не зарегистрировано
Эбутол	*этамбутол*
Эдицин	ванкомицин
Экалин	*эконазол*
Экзодерил	нафтифин
Экодакс	*эконазол*
Экомикол	*эконазол*
эконазол	Гино-Певарил, Ифенек, Певарил, Экалин, Экодакс, Эконазол-ЛХ
Эконазол-ЛХ	*эконазол*
Экстенциллин	бензатин бензилпенициллин
Эпивир ТриТи Си	*ламивудин*
Эпоцелин	*цефтизоксим*
Эремфат 600	*рифампицин*
Эреспал	фенспирид
Эрсефурил	*нифуроксазид*
Этамбусин	*этамбутол*
этамбутол	Апбутол, Екокс, ЕМБ-Фатол 400, Комбутол, Ли-бутол, Микобутол, Сурал, Эбутол, Этамбусин
Этидоксин	*доксициклин*
этилсукцинат (эфир эритромицина)*	ЛС в РФ не зарегистрировано
этофамид**	Регистрация ЛС в РФ аннулирована
Эфлоран	*метронидазол*
Юнидокс солютаб	*доксициклин*

Лекарственные средства, не относящиеся к антимикробным

В некоторых схемах лечения, приведенных в Руководстве, используются лекарственные средства, не являющиеся антимикробными. Эти ЛС вынесены в отдельный список после списка антимикробных ЛС. Напротив каждого ЛС, не относящегося к антимикробным, указано название группы.

бетаксолол	Бета-адреноблокаторы
висмута субсалицилат	Антациды
витамин B10 (парааминобензойная кислота)	Витамины
витамины группы A, B, C, D, E	Витамины
гепарин	Антикоагулянты
гидрокортизон	Глюкокортикоиды
гипромелаза/декстран	Кератопротекторы
диклофенак	НПВС
диметилоксобутилфосфонилдиметилат	Антигипоксанты и антиоксиданты
димефосфон	Антиацидемические ЛС
допамин	Кардиотонические ЛС
иммуноглобулин против цитомегаловируса (Immunoglobulin cytomegalovirus)	Иммуноглобулины
кромогликат натрия	Глюкокортикоиды
ладоксамид	Стабилизаторы мембран тучных клеток
лансопрозол	Ингибиторы протонной помпы
левамизол	Антигельминтные ЛС
лодоксамид	Стабилизаторы мембран тучных клеток
мебендазол	Антигельминтные ЛС
мелиацил	Ранозаживляющие ЛС
ментол	Местнораздражающие ЛС
облепихи масло	Смягчающие ЛС
омепразол	Ингибиторы протонной помпы
пентоксифиллин	Вазодилататоры
пиперазина адипинат	Антигельминтные ЛС
пирантел	Антигельминтные ЛС
плазма	Препараты крови
подофиллотоксин	Противоопухолевые ЛС растительного происхождения
празиквантел	Антигельминтные ЛС
преднизолон	Глюкокортикоиды
протеаза С/гентамицин/эритромицин	Комплексные ферментные ЛС
рабепразол	Ингибиторы протонной помпы
ранитидина висмута цитрат	H2-нистаминовых рецепторов блокаторы
тиклопидин	Антиагреганты
трипсин	Протеолитики
трихлоруксусная кислота	Реагенты
фенспирид	H1 антигистаминовые блокаторы
шиповника масло	Смягчающие ЛС
Эвкалимина раствор	Эвкалипта прутовидного терпены

Описания международных и торговых наименований лекарственных средств

В данной части Раздела III в алфавитном порядке приведены описания антимикробных лекарственных средств, упоминаемых в разделах I и II. Структура описания разработана издательством "Литтерра", общая редактура осуществлена профессором В.П. Яковлевым и профессором С.В. Яковлевым.

Международные непатентованные наименования лекарственных средств

Описания международных наименований лекарственных средств по заказу издательства подготовлены редакторами Издательства "Литтерра". Источником для части описаний являются проекты типовых клинико-фармакологических статей (источник — Департамент государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России).

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Торговые наименования лекарственных средств

Описания торговых наименований лекарственных средств предоставлены компаниями-спонсорами и отмечены знаком (оригинальные материалы производителей ЛС) или (материалы, представленные производителями ЛС и согласованные с редакторами Руководства)

Таваник (Tavanic)

Aventis

Левофлоксацин (Levofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Комбинированные лекарственные средства

В описания комбинированных лекарственных средств включены сведения об их составе и основных показаниях.

Хлорамфеникол/ метилурацил

Комбинированные ЛС

Абакавир (Abacavir)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Табл. п.о.300 мг
Р-р для приема внутрь 20 мг/мл

Антивирусная активность

Ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Вызывает обрыв цепи РНК и прекращает репликацию вируса.

Фармакокинетика

Быстро и достаточно полно **всасывается** после приема внутрь. **Абсолютная биодоступность** — 83%. C_{max} достигается через 1—1,5 ч и составляет около 3 мкг/мл. Прием пищи замедляет всасывание. В крови **связывается с белками**, легко проходит гистогематические барьеры (кроме ГЭБ) и **проникает** в ткани, объем распределения — 0,8 л/кг. **Метаболизируется** в печени при участии алкогольдегидрогеназы и глюконилтрансферазы. Около 66% дозы **выводится** в виде глюкоронидных конъюгатов (только 2% — в неизмененном виде) преимущественно почками (свыше 80%), частично с фекалиями; $T_{1/2}$ —1,5 ч. Не кумулирует.

Показания

В качестве комбинированной терапии при ВИЧ-инфекции.

Противопоказания

Гиперчувствительность. Ограниченно применяется при заболеваниях печени, раннем грудном возрасте до 3 месяцев, в период лактации при приеме абакавира следует приостановить грудное вскармливание.

Предостережения

Монотерапия абакавиром не допускается. Назначать ЛС может только специалист, имеющий опыт лечения ВИЧ-инфекции. **Перед началом** активной антиретровирусной терапии проводится полное клинико-лабораторное обследование, в т.ч. определяется уровень вирусной нагрузки на плазму и число CD4+ Т-лимфоцитов.

В процессе лечения показана регулярная (каждые 3—6 мес) оценка уровня репликационного процесса, вирусной нагрузки на плазму (определение bДНК и RT—PCR) и уровня CD4+ клеток. При наличии клинических симптомов ВИЧ-инфекции необходимо приступить к терапии без учета числа CD4+ клеток и уровня вирусной нагрузки на плазму.

Появление любых признаков **реакции гиперчувствительности** (обычно встречается в первые 6 нед лечения) из-за их потенциальной опасности для жизни требует прекращение приема (и в дальнейшем использование препарата недопустимо). Пациент должен быть предупрежден, что лечение не снижает риск передачи ВИЧ другим людям.

Взаимодействия

В составе комбинированной терапии (сочетание с азидотимидином и эпивиром), замедляет прогрессирование ВИЧ-инфекции, уменьшает частоту и тяжесть СПИД-ассоциированных заболеваний, улучшает функцию иммунной системы.

Возможна конкуренция за алкогольдегидрогеназу с ЛС, метаболизирующимися при ее участии (ретиноиды).

Побочные эффекты

- Реакция гиперчувствительности замедленного типа (иногда — угрожающие жизни);
- Лихорадка, недомогание, утомляемость, головная боль, слабость, нарушение сна
- Тошнота, рвота, диарея, боли в животе, снижение аппетита, гепатомегалия, стеатоз печени, панкреатит
- Кашель, одышка
- Понижение АД
- Припухание и боли в суставах

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, в строго определенные часы, взрослым и подросткам старше 12 лет — по 1 табл (300 мг) или 15 мл раствора (при неумении или невозможности глотать таблетки) 2 р/сут,

детям от 3 мес до 12 лет — 8 мг/кг массы тела 2 р/сут, но не более 600 мг.

Синонимы
Зиаген (Великобритания)

Абактал® (Abaktal)

Lek d.d (Словения)

Пефлоксацин (Pefloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. 400 мг
Р-р д/инф. 400 мг, амп. 5 мл

Антимикробная активность

Пефлоксацин является синтетическим противомикробным препаратом из группы монофторхинолонов. Действует бактерицидно, ингибируя репликацию ДНК бактерии на уровне ДНК-гиразы, оказывает также действие на РНК и на синтез белков бактерий. Эффективен в отношении грамотрицательных бактерий, находящихся как в состоянии деления (фаза роста), так и в стадии покоя (клеточные ассоциации в отграниченных полостях, детритах, абсцессах, а также в тканевых субстратах, инкапсулирующих инородные тела). Для грамположительных бактерий действие распространяется только на клетки, находящиеся в процессе митотического деления. Проявляет активность в отношении внутриклеточных возбудителей.

Абактал® обладает широким спектром действия, включающим многие микроорганизмы, устойчивые к другим антибиотикам.

Грамположительные: *Staphylococcus aureus, Staph. epidermidis, Staph. saprophyticus,* (*Streptococcus spp.*, включая *S. pneumoniae*, и *Enterococcus spp.* слабочувствительны).

Грамотрицательные: *Acinetobacter spp.* (умеренно чувствительны), *Aeromonas spp., Campylobacter spp., Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Gardnerella vaginalis* (умеренно чувствительна), *Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Klebsiella spp., Legionella spp., Moraxella catarrhalis, Morganella spp., Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitides, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp., Serratia spp., Shigella spp., Yersinia spp.*

Другие: *Chlamidia spp.* (умеренно чувствительны), *Mycoplasma spp.* (умеренно чувствительны), *Ureaplasma urealyticum.*

Показания

Абактал® применяют для лечения инфекций, вызванных чувствительными к пефлоксацину микроорганизмами.

- Инфекции гепато-билиарной системы и брюшной полости.
- Сепсис и бактериальный эндокардит.
- Стафилококковый менингит и менингит, вызванный грамотрицательной флорой.
- Лечение и профилактика хирургических инфекций.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции нижних дыхательных путей.
- Инфекции ЛОР-органов.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Инфекции в гинекологии.
- Заболевания, передаваемые половым путем.

Противопоказания

Пефлоксацин противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к фторхинолонам, детям до 15 лет (так как в опытах на животных было отмечено хондротоксическое действие всех монофторхинолонов), в период беременности и лактации, пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Способ применения и дозы

Средняя суточная доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет 800 мг. Максимальная суточная доза — 1200 мг.

Внутрь.

При инфекциях мочевыводящих путей достаточно 1 таблетки 400 мг в сутки, при других инфекционных заболеваниях — 1 таблетка 400 мг 2 р/сут; во избежание желудочно-кишечных расстройств препарат

рекомендуется принимать во время еды.

Парентерально.

Содержимое одной ампулы 400 мг пефлоксацина растворяют в 250 мл 5% р-ра глюкозы и вводят в/в капельно (в течение 1 часа) 2 р/сут.

Вследствие эквипотентности дозировок при обоих способах введения, препарат может использоваться для проведения последовательной терапии (курс, начатый внутривенными инфузиями, продолжают приемом внутрь).

Для скорейшего достижения терапевтических концентраций препарата в крови допускается "ударная" первая доза 800 мг. При заболеваниях печени рекомендуется вводить пефлоксацин в расчете 8 мг/кг веса в течение 1 ч (медленная в/в инфузия):

- при наличии желтухи — один раз в 24 ч;
- при наличии асцита — один раз в 36 ч,
- при наличии асцита и желтухи — один раз в 48 ч.

Побочные эффекты

При использовании терапевтических доз препарата побочные эффекты возникают редко, носят преходящий характер и не требуют прекращения лечения. Возможны желудочно-кишечные расстройства, миалгии и/или артралгии, фотосенсибилизация, неврологические нарушения (головная боль, бессонница), тромбоцитопения (при длительном лечении высокими дозами).

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 008768 от 28.01.1999

Авелокс (Avelox)

Bayer AG (Германия)

Моксифлоксацин (Moxifloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п/о 400 мг
Р-р д/инф. 400 мг, фл. 250 мл

Антимикробная активность

Моксифлоксацин — бактерицидный антибактериальный препарат широкого спектра действия IV поколения фторхинолонов. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, которое приводит к нарушению биосинтеза ДНК микробной клетки. Моксифлоксацин *in vitro* активен в отношении широкого спектра грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных форм, таких как *Mycoplasma, Chlamydia, Ureaplasma, Legionella*.

Фармакокинетика

При пероральном приеме моксифлоксацин всасывается почти полностью. Абсолютная биодоступность — около 90%.

Стабильная концентрация в крови достигается после трех дней применения. После однократного назначения 400 мг моксифлоксацина C_{max} в крови достигается в течение 0,5—4 ч и составляет 3,1 мг/л. Прием пищи не влияет на всасывание моксифлоксацина. Моксифлоксацин связывается с белками крови (в основном с альбумином) примерно на 40%.

Моксифлоксацин быстро распределяется по тканям и органам, где создаются высокие концентрации препарата.

Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохром Р450 в печени и выводится из организма почками как в неизмененном виде, так и в виде неактивных метаболитов. 45% неизмененного препарата выводится с мочой и фекалиями. Период полувыведения препарата из плазмы составляет примерно 12 ч. Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у больных с нарушением функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин/1,73 кв. м) и печени.

Показания

Моксифлоксацин показан для лечения у взрослых инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами.

- Внебольничная пневмония.
- Обострение хронического бронхита.
- Острый синусит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

По данным российских исследований, препарат высокоэффективен при урогенитальном хламидиозе, уреаплазмозе, микоплазмозе.

Способ применения и дозы

Рекомендуемый режим дозирования для моксифлоксацина:

одна таблетка (400 мг) 1 р/сут либо в виде инфузионного раствора (400 мг) 1 р/сут при любых инфекциях.

Длительность терапии: внебольничная пневмония — 10 дней, обострение хронического бронхита — 5 дней, острый синусит — 7 дней, инфекции кожи и мягких тканей — 7 дней.

Рекомендуемая продолжительность терапии атипичных инфекций, по данным российских исследований, составляет 10 дней.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к моксифлоксацину (или к какому-либо компоненту таблеток и инфузионного раствора) или другим хинолонам.
- Моксифлоксацин противопоказан детям, подросткам, беременным и в период лактации.

Регистрационные удостоверения:
П № 012034/01-2000 от 19.06.2000 (табл.)
П № 012034/02-2002 от 30.07.2002 (р-р д/инф.)

Азитрокс (Azitrox)

АО "АЙ СИ ЭН ОКТЯБРЬ" (Россия)

Азитромицин (Azithromycin)

Макролиды

Капс. 250 мг

Химическое название. 9а-аза-9а-метил-9-дезоксо-9а-гомоэритромицина А дигидрат.

Состав. Азитромицин — 0,25 г. Вспомогательные вещества: лактоза безводная или маннит, крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат.

Описание. Капсулы белого цвета, содержащие порошок белого цвета или белого со светло-желтым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа. Антибиотик, азалид [JO1FA10]

Фармакологические свойства

Антибиотик широкого спектра действия. Является первым представителем новой подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К азитромицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae, St. pyogenes, St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *St. viridans*, *Staphylococcus aureus*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H. ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*; а также *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Treponema pallidum*, *Borrelia burgdoferi.* Азитромицин не активен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Всасывание

Азитромицин быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг азитромицина его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37 %.

Распределение

Азитромицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности, в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способно-

стью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем 24—34 %) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию.

Азитромицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения.

Выведение

Выведение азитромицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

Показания

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит).
- Скарлатина.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично-инфицированные дерматозы).
- Инфекции урогенитального тракта (неосложненный уретрит и/или цервицит).
- Болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (erithema migrans).
- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori.*

Способ применения и дозы

Азитромицин следует обязательно принимать за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Препарат принимают 1 р/сут.

При **инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей** назначают по 500 мг/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

При **неосложненном уретрите и/или цервиците** назначают однократно 1 г (4 капс. по 250 мг).

При **болезни Лайма** (боррелиозе) для лечения начальной стадии (erithema migrans) назначают по 1 г (4 капс. по 250 мг) в 1-ый день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-ый день (курсовая доза — 3 г).

При **заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с Helicobacter pylori**, назначают по 1 г (4 капс. по 250 мг) в сут в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

Побочное действие

- **Со стороны ЖКТ, печени:** возможны тошнота, диарея, боль в животе; редко — рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности печеночных ферментов.
- **Дерматологические реакции:** в отдельных случаях — сыпь.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.
- Беременность.
- Кормление грудью (на время лечения приостанавливают).
- Дети до 12 лет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Рекомендуется соблюдать перерыв по меньшей мере в 2 ч между приемами азитромицина и антацидных препаратов.

Усиливает действие алкалоидов спорыньи, дигидроэрготамина; тетрациклины

и хлорамфеникол — синергизм действия; линкозамиды снижают эффективность. Антациды, этанол, пища — замедляют и снижают абсорбцию. Циклосерин, непрямые антикоагулянты, метилпреднизолон, фелодипин, антикоагулянты кумаринового ряда — замедление экскреции, повышение концентрации в сыворотке крови и усиление токсичности перечисленных лекарственных средств. Ингибируя микросомальное окисление в гепатоцитах, удлиняет период полувыведения, замедляет экскрецию, повышает концентрацию и токсичность лекарственных средств (в т.ч. карбамазепин, алкалоиды спорыньи, вальпроевая кислота, гексобарбитал, фенитоин, дизопирамид, бромокриптин, теофилин и другие ксантиновые производные, пероральные гипогликемические средства).

Фармацевтически несовместим с гепарином.

Форма выпуска

Капсулы, содержащие 0,25 г активного вещества. По 6 или 10 капсул в контурной ячейковой упаковке.

Условия хранения

Список Б. В сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.

Регистрационное удостоверение
Р № 001157/01-2002 от 27.02.2002

Азитромицин (Azithromycin)

Макролиды

Капс. 250, 500 мг
Табл. 125, 500 мг
Пор. д/сусп. орал. 100 мг/5 мл, 200 мг/5 мл

Антимикробная активность

Обладает широким спектром антимикробного действия. Связываясь с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, при высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Действует на вне- и внутриклеточных возбудителей.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus spp.* (групп C, F и G, кроме устойчивых к эритромицину), *S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans, S. epidermidis, S. aureus*; грамотрицательных бактерий: *H. influenzae, M. catarrhalis, B. pertussis, B. parapertussis, L. pneumophila, H. ducrei, C. jejuni, N. gonorrhoeae* и *G. vaginalis*; некоторых анаэробных микроорганизмов: *B. bivius, C. perfringens, Peptostreptococcus spp.*; а также *C. trachomatis, C. pneumoniae, M. pneumoniae, M. avium, U. urealyticum, T. pallidum, B. burgdorferi.*

Не активен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Фармакокинетика

Всасывается хорошо; кислотоустойчив, липофилен. **Биодоступность** после однократного приема 500 мг составляет 37% (эффект "первого прохождения" через печень), C_{max} достигается через 2—3 ч и составляет 0,4 мг/л; в тканях и клетках концентрация в 10—50 раз выше, чем в сыворотке, объем распределения — 31,1 л/кг.

Легко проходит гистогематические барьеры. Хорошо **проникает** в дыхательные пути, мочеполовые органы и ткани, в предстательную железу, в кожу и мягкие ткани; накапливается в среде с низким pH, в лизосомах (что особенно важно для эрадикации внутриклеточно расположенных возбудителей). Транспортируется также фагоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Проникает через мембраны клеток.

Концентрация в очагах инфекции (на 24—34%) достоверно выше, чем в здоровых тканях и коррелирует с выраженностью

воспалительного отека. В очаге воспаления сохраняется в бактерицидных концентрациях в течение 5—7 дней после приема последней дозы. Связь с белками плазмы — 7—50% (обратно пропорциональна концентрации в крови).

Биотрансформируется в печени путем деметилирования, образующиеся метаболиты не активны. Плазменный клиренс — высокий (630 мл/мин). Элиминация из сыворотки проходит в два этапа: $T_{1/2}$ между 8 и 24 ч после приема — 14—20 ч, $T_{1/2}$ в интервале от 24 до 72 ч — 41 ч. **Выводится** в основном с желчью (50%) в неизмененном виде, 6% — почками.

Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония,в т.ч. атипичная, обострение хронического бронхита).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы).
- Инфекции мочевыводящих путей (гонорейный и негонорейный уретрит, цервицит).
- Болезнь Лайма (начальная стадия — *erythema migrans*).
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с H. pylori (в составе комбинированной терапии).
- Скарлатина.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к др. макролидам).
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Период лактации.

Особенности применения

С осторожностью назначать:

- при беременности (в тех случаях, когда польза от применения значительно превышает риск, существующий всегда при использовании любого ЛС в течение беременности);
- пациентам с аритмией (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала QT);
- детям в возрасте до 16 лет (в/в, табл., капс.);
- детям с выраженными нарушениями функции печени или почек;
- новорожденным (сусп. орал.).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды (алюминий и магнийсодержащие)	Замедление всасывания азитромицина*
Непрямые антикоагулянты	Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность
Линкозамиды	Ослабление эффективности азитромицина
Пища	Замедление всасывания азитромицина
Варфарин	Усиление антикоагуляционного эффекта**
Гепарин	Фармацевтическая несовместимость
Дигоксин	Повышение концентрации дигоксина
Метилпреднизолон	Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность
Тетрациклин	Повышение эффективности азитромицина
Триазолам	Снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолама
Фелодипин	Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность
Циклосерин	Азитромицин замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность
Эрготамин и дигидроэрготамин	Усиление токсического действия (вазоспазм, дизестезия)
Этанол	Замедление всасывания азитромицина

* Перерыв 2 ч при одновременном применении антацидов

** Необходим контроль протромбинового времени

Побочные эффекты

- **ЖКТ** — диарея, тошнота, абдоминальные боли, диспепсия, метеоризм, рвота,

мелена, холестатическая желтуха, повышение активности "печеночных" трансаминаз; кроме того, у детей — запоры, анорексия, гастрит; кандидоз слизистой оболочки полости рта (при в/в введении).

- **ССС** — сердцебиение, боль в грудной клетке.
- **ЦНС** — головокружение, головная боль, вертиго, сонливость; у детей — головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, невроз, нарушение сна.
- **Мочевыводящая система** — вагинальный кандидоз, нефрит.
- **Аллергические реакции** — сыпь, фотосенсибилизация, отек Квинке; бронхоспазм (при в/в введении).
- **Местные реакции —** при в/в введении — боль и воспаление в месте инъекции.
- Другие **реакции —** повышенная утомляемость; у детей — конъюнктивит, зуд, крапивница; при в/в введении — изменение вкуса.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 р/сут.

В/в, 500 мг растворить в 4,8 мл воды для инъекций.

В/в, инфузионно, 500 мг развести 5% раствором декстрозы, изотоническим раствором натрия хлорида, раствором Рингера до 500 мл (концентрация: 1 мг/мл, вводить в течение 3 ч), до 250 мл (концентрация: 2 мг/мл, вводить в течение 1 ч).

Детям: 10 мг/кг/сут в течение 3 дней; или в первый день — 10 мг/кг, затем 4 дня — по 5—10 мг/кг/сут 3 дней (курсовая доза — 30 мг/кг).

При лечении *erythema migrans* у детей доза — 20 мг/кг в 1-ый день и по 10 мг/кг со 2 по 5 день.

Передозировка

Симптомы: сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

Синонимы

Азивок (Индия), Азитрал (Индия), *Азитрокс (Россия)*, Азитромицин-АКОС (Россия), *Зитролид (Россия)*, Сумазид (Россия), *Сумамед (Хорватия)*, Сумамецин (Россия), *Хемомицин (Югославия)*

Азлоциллин (Azlocillin)

Пенициллины

Пор. д/ин. 1, 2, 4 г

Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении стрептококков, пневмококков, пенициллинчувствительных стафилококков, грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N.meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

Умеренно активен в отношении *E. faecalis, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa.*

Слабо активен в отношении *Acinetobacter spp., B. cepacia, S. maltophilia.*

Не действует на пенициллинрезистентные стафилококки.

Не стабилен к бета-лактамазам. В настоящее время многие госпитальные штаммы *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa* и *Bacteroides spp.* устойчивы к ЛС.

Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 2 г максимальные концентрации в крови составляют около 350 мг/л, связь с белками плазмы 50—60%, $T_{1/2}$ около 1 ч. С мочой **выводится** 50—70% ЛС, преимущественно в неизмененном виде. При почечной недостаточности наблюдается существенное замедление экскреции ЛС.

Показания

В настоящее время применение азлоциллина ограничено в связи с высоким уровнем устойчивости микроорганизмов к ЛС. Единственным показанием является инфекция, вызванная чувствительными к азлоциллину штаммами *P. aeruginosa.* По уровню активности азлоциллин является наиболее активным антипсевдомонадным ЛС среди пенициллинов. В этом случае аз-

лоциллин должен применяться только в комбинации с другими антипсевдомонадными средствами — аминогликозидами или фторхинолонами.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- в I триместре беременности;
- при кормлении грудью;
- одновременно с ЛС, оказывающими гепатотоксическое действие и антикоагулянтами.

Взаимодействия
Возможно сочетание с аминогликозидами (вводят с интервалом 1 ч) при ургентных состояниях (особенно у пациентов с иммунодепрессией).

Не совместим в растворе с аминогликозидами.

Побочные эффекты
Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

Переносится лучше, чем карбенициллин.
- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Электролитные нарушения —** гипокалиемия, гипернатриемия.
- **Гематологические реакции** — кровоточивость.
- **Местные реакции —** боль при в/в введении, флебиты.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко) нейтропения.

Способ применения и дозы
Применяется в виде в/в инфузии в дозе 4—5 г 4 р/сут.

У детей 1—14 лет — 75 мг/кг 3 р/сут. У недоношенных новорожденных 50 мг/кг 2 р/сут; у доношенных новорожденных 100 мг/кг 2 р/сут; у новорожденных старше 7 дней и детей до 1 года 100 мг/кг 3 р/сут.

Передозировка
Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Азлоциллина натриевая соль (Россия)

Азтреонам (Aztreonam)

Монобактамы

Пор. д/ин.500 мг и 1 г

Антимикробная активность
Проявляет активность исключительно в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Наиболее активен в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae.*

Умеренно активен в отношении *P. aeruginosa.*

Слабо активен в отношении *Acinetobacter spp, B. cepacia.*

Не действует на грамположительные микроорганизмы, анаэробы, *S. maltophilia.*

Фармакокинетика
После в/в введения в дозе 0,5, 1 и 2 г максимальные концентрации в крови составляют 58, 125 и 242 мг/л. $T_{1/2}$ — 1,8 ч. Связь с белками плазмы — 60%. **Проникает** через ГЭБ при менингите. За сутки с мочой **выводится** 70—80% введенной дозы.

Показания
- Госпитальные инфекции различной локализации, вызванные грамотрицательными микроорганизмами.
- Инфекции мочевыводящих путей (в качестве средства эмпирической терапии).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

С осторожностью назначать пациентам:

- при аллергии на другие бета-лактамные антибиотики.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Синергизм
Гепарин	Несовместимость

Не совместим в растворе с аминогликозидами и другими бета-лактамами.

Побочные эффекты

Азтреонам обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов и цефалоспоринов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции** — флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение, нарушение сознания.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, билирубина.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея, боли в животе.
- **Почки** — повышение мочевины и креатинина в крови.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы

В/в или **в/м** в дозе 1—2 г 4 р/сут, при инфекции, вызванной *P. aeruginosa* — 2—3 г 4 р/сут.

У детей до 2 лет — 30 мг/кг 3—4 р/сут,

У детей старше 2 лет — 50 мг/кг 3—4 р/сут.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота, судороги.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Азактам (Италия)

Аксетин (Axetine)

Medochemie (Кипр)

Цефуроксим (Cefuroxime)

Цефалоспорины II поколения

Пор. д/ин. 750 мг , фл. N. 1, N. 100

Антимикробная активность

Аксетин обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, устойчив к действию большинства бета-лактамаз.

Показания

- Сепсис.
- Перитонит.
- Бактериальный эндокардит.
- Инфекции легких и дыхательных путей: бронхит, пневмония, абсцесс легких.
- Инфекции уха, горла, носа: синусит, тонзиллофарингит, отит.
- Инфекции мочевыделительной системы: пиелонефрит, цистит.
- Инфекции кожи и мягких тканей: рожа, фурункулез, импетиго, абсцесс, флегмона, раневая инфекция.
- Инфекции костей и суставов: остеомиелит, септический артрит.
- Инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза: аднексит, эндометрит.
- Гонорея: уретрит, цервицит.
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Способ применения и дозы

Для взрослых средняя доза — 0,75—1,5 г 3 р/сут в/м или в/в. Максимальная суточная доза 6—9 г.

При гонорее 1,5 г однократно или 0,75 г 2 раза в/м с интервалом 8 ч.

Для периоперационной антибиотикопрофилактики за 10—30 мин до операции — 1,5 г в/м или в/в, через 8 и 16 ч после операции — по 0,75 г в/м.

Для детей до 3-х месяцев 30 мг/кг/сут на 2—3 введения, старше 3 месяцев — 30—100 (в среднем 60) мг/кг/сут на 3—4 введения.

Регистрационное удостоверение
П № 012836/01-2001 от 26.03.2001

Амикацин (Amikacin)

Аминогликозиды

Р-р д/ин.100 мг/2 мл; 250 мг/2 мл; 500 мг/2 мл; 1000 мг/4 мл
Р-р д/инф.
Пор. д/ин. 250 мг; 500 мг
Гель 5 %

Механизм действия

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действует бактерицидно. Связывается с 30S субъединицей рибосом и блокирует синтез белка. Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов — Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella spp., Serratia spp., Providencia spp., Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp.; некоторых штаммов грамположительных микроорганизмов — Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp. (в т.ч. устойчивых к пенициллину). Не активен в отношении стрептококков/пневмококков, E. faecium, метициллинрезистентных штаммов стафилококков.

Фармакокинетика

Практически **не абсорбируется** из ЖКТ. Вводят в/в или в/м. Время достижения $\mathbf{C_{max}}$ — 1 ч при в/м введении, связывается с белками плазмы — 4—11%, объем распределения — 18—30% (в зависимости от массы тела). Хорошо **проникает** в ткани легких, печени, миокарда, в селезенку, костную ткань, в плевральный и перитонеальный экссудат, синовиальную жидкость, бронхиальный секрет, желчь. Избирательно накапливается в корковом слое надпочечников. Проникает через ГЭБ (при воспалении менингеальных оболочек — лучше), обнаруживается в ликворе; проходит через плаценту — обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.

Средняя терапевтическая концентрация при в/в или в/м введении сохраняется в течение 10—12 ч. Не метаболизируется. **Выводится** почками (65—94%) преимущественно в неизмененном виде. $T_{1/2}$ — 2—3 ч, почечный клиренс — 79—100 мл/мин.

Показания

Амикацин применяется преимущественно в комбинации с другими антибактериальными средствами (наиболее часто — с пенициллинами или цефалоспоринами). Наиболее обосновано применение амикацина в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в онкогематологии, особенно — при инфекциях, вызванных P.aeruginosa.

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами (устойчивыми к гентамицину, сизомицину, канамицину и нетилмицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов:

- Госпитальная пневмония, связанная с ИВЛ.
- Сепсис, менингит, перитонит.
- Осложненный пиелонефрит.
- Инфицированные ожоги, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, раневая инфекция.
- Остеомиелит.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Неврит слухового нерва.
- Уремия.
- Беременность.

Предостережения

Перед применением определяют чувствительность выделенных возбудителей, ис-

пользуя диски, содержащие 30 мкг амикацина сульфата. При диаметре свободной от роста зоны 17 мм и более микроорганизм считается чувствительным, от 15 до 16 мм — умеренно чувствительным, менее 14 мм — устойчивым.

Во время лечения следует контролировать не реже 1 раза в нед функцию почек, слуха и вестибулярного аппарата.

С осторожностью назначать пациентам при кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Анестетики, миорелаксанты, полимиксины	Усиление нервномышечного блокирующего действия
Витамины группы В и С, амфотерицин, гепарин, калия хлорид, нитрофурантоин, пенициллин, хлортиазид, цефалоспорины, эритромицин	Фармацевтически не совместим
Диуретики, НПВС, пенициллины, сульфаниламиды, цефалоспорины	Повышение концентрации в сыворотке крови амикацина и усиление нефро- и нейротоксичности в результате конкурентного действия на активную секрецию в канальцах нефрона и блокирование его секреции
Пенициллины, цефалоспорины	Синергизм в отношении энтерококков, синегнойной палочки
Ванкомицин, налидиксовая кислота, полимиксин, цисплатин	Увеличение риска развития ото- и нефротоксичности
Циклопропан	Увеличение риска развития апноэ при внутрибрюшинном введении
Цитарабин	Проявление антагонизма при взаимодействии с цитарабином в отношении чувствительных штаммов K.pneumoniae

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, лихорадка, отек Квинке.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, нарушение функции печени (повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия).
- **ЦНС —** головная боль, сонливость, психоз.
- **Система кроветворения —** анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.
- **Органы чувств —** ототоксичность (снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, необратимая глухота).
- **Другие реакции —** нарушения нервно-мышечной передачи (остановка дыхания).

Способы применения и дозы

В/м, в/в (струйно в течение 2 мин или капельно). Для в/м введения используют раствор, приготовленный ex tempore из порошка с добавлением к содержимому флакона (0,25 г или 0,5 г порошка) 2—3 мл воды для инъекций. Для в/в введения применяют те же растворы, что и для в/м, предварительно разбавив их 200 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Концентрация амикацина сульфата в растворе для в/в введения не должна превышать 5 мг/мл.

Местно гель наносят на пораженные участки и осторожно втирают.

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования.

Продолжительность лечения составляет при в/в введении — 3—7 дней, при в/м — 7—10 дней.

Передозировка

Симптомы: токсические реакции.

Лечение: перитонеальный диализ или гемодиализ.

Синонимы

Амикин (Италия), Амикозит (Турция), Селемицин (Кипр), Хемацин (Италия)

Амоксиклав® (Amoksiklav)

Lek d.d (Словения)

Амоксициллин/Клавуланат (Amoxicillin/Clavulanic acid)

Бета-лактамные антибиотики

Табл. 375 мг (250 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты)

Табл. 625 мг (500 мг амоксициллина и 125 мг клавулановой кислоты)
Пор. д/сусп. орал. 156 мг/5 мл (5 мл суспензии (одна дозировочная ложка) содержат 125 мг амоксициллина и 31 мг клавулановой кислоты)
Пор. д/сусп. орал. форте 312 мг/5 мл (5 мл суспензии форте (одна дозировочная ложка) содержат 250 мг амоксициллина и 62 мг клавулановой кислоты)
Пор. д/ин. 0,6 г (содержит 0,5 г амоксициллина и 0,1 г клавулановой кислоты)
Пор. д/ин. 1,2 г, фл. (содержит 1,0 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты)

Антимикробная активность

Комбинированный препарат, содержащий амоксициллин (полусинтетический пенициллин) и клавулановую кислоту (конкурентный необратимый ингибитор бета-лактамаз). Бактерицидное действие обусловлено угнетением синтеза бактериальной стенки. Клавулановая кислота обладает более высоким, чем вводимый одновременно амоксициллин, сродством к бета-лактамазам и образует с ними стабильный комплекс, в результате чего предотвращает ферментативную деградацию амоксициллина и обеспечивает гарантированную возможность проявления его антибактериального действия. Клавулановая кислота ингибирует бета-лактамазы II—V типа. Такие ферменты могут продуцировать грамположительные и грамотрицательные, в том числе анаэробные, микроорганизмы, такие как *Staphylococcus spp., Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Klebsiella spp., Escherichia coli, Neisseria spp., Proteus spp., Yersinia enterocolitica, Bacteroides spp.*

Грамположительные: *Streptococcus Group A, B, C, G, Strep. Pneumoniae, Strep. viridans, Strep. milleri, Strep. pyogenes, Strep. bovis, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus* (кроме метициллин-резистентных штаммов MRSA), *Staph. epidermidis* (кроме метициллин-резистентных штаммов MRSE), *Corynebacterium spp., Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides.*

Грамотрицательные: *Aeromonas spp., Bordetella pertussis, Brucella spp., Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Citrobacter spp.* (умеренно чувствительны), *Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp., Moraxella catarrhalis, Morganella spp.* (умеренно чувствительны), *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitides, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Salmonella spp., Shigella spp., Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica* (умеренно чувствительна).

Анаэробные: *Actinomyces israelii, Bacteroides spp.* (в том числе *B. fragilis*), *Prevotella melaninogenica, Clostridium spp.* (кроме *Cl. difficile*), *Peptostreptococcus spp., Eikenella corrodens, Fusobacterium spp., Propionibacterium spp.*

Другие: *Mycobacterium tuberculosis, M. fortuitum, M. bovis, M. kanasaii* — умеренно чувствительны (*M. chelonae* — устойчива), *Treponema pallidum.*

Показания

Амоксиклав® назначают для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к ко-амоксиклаву микроорганизмами.

- Инфекции верхних дыхательных путей.
- Инфекции нижних дыхательных путей.
- Инфекции мочеполовых путей.
- Инфекции в гинекологии.
- Инфекции кожи и мягких тканей, в том числе укусы людей и животных.
- Инфекции костей и суставов.
- Заболевания, передаваемые половым путем (шанкроид; гонорея).
- Лечение смешанных инфекций, вызванных грамположительными, грамотрицательными и анаэробными микроорганизмами:
  - — перитонит;
  - — холангит;
  - — холецистит;
  - — осложнения после операций на органах брюшной полости;
  - — инфекции брюшной полости;
  - — одонтогенные инфекции;

— аспирационная пневмония; хронический синусит, тонзиллит и отит;
— заглоточный абсцесс;
— абсцесс молочной железы;
— хронический остеомиелит.

- Хирургическая профилактика:
— абдоминальная;
— колоректальная;
— гинекологическая;
— урологическая;
— челюстнолицевая хирургия;
— операции в области головы и шеи.

Противопоказания

Гиперчувствительность к антибиотикам класса пенициллинов, инфекционный мононуклеоз (кожная сыпь при инфекционном мононуклеозе весьма схожа с таковой при гиперчувствительности к аминопенициллинам, что затрудняет дифференциальную диагностику последней), лимфолейкоз.

Способ применения и дозы

Внутрь.

При легком или среднетяжелом течении инфекций

Взрослые и дети старше 14 лет: по одной таблетке 375 мг 3 р/сут.

Дети: стандартная доза 20 мг/кг/сут (по амоксициллину в составе Амоксиклава), разделенная на 3 приема:

- **дети от 7 до 14 лет**: 1 дозировочная ложка (5 мл) суспензии форте или 2 дозировочных ложки (10 мл) суспензии каждые 8 ч;
- **дети от 1 года до 7 лет**: по 1 дозировочной ложке (5 мл) суспензии или $^1/_2$ дозировочной ложки (2,5 мл) суспензии форте каждые 8 ч;
- **дети от 3 мес до 1 года**: по $^1/_2$ дозировочной ложки суспензии каждые 8 ч.

При тяжелом течении инфекций и инфекциях дыхательных путей

Взрослые и дети старше 14 лет: по одной таблетке 625 мг 3 р/сут.

Дети: стандартная доза 40 мг/кг/сут (по амоксициллину в составе Амоксиклава), разделенная на 3 приема.

Парентерально.

Внутривенно медленно или в виде инфузии:

- **взрослым и детям старше 12 лет**: по 1,2 г через 8 ч (в тяжелых случаях — через 6 ч);
- **детям от 3 мес до 12 лет**: 0,03 г/кг (в пересчете на весь Амоксиклав®) через 8 ч (в тяжелых случаях — через 6 ч);
- **детям в возрасте до 3 мес**: недоношенным и в перинатальный период — 0,03 г/кг (в пересчете на весь Амоксиклав®) через 12 ч; в постперинатальном периоде — через 8 ч.

Препарат не предназначен для внутримышечного введения.

Приготовление внутривенной инъекции:

Флаконы 0,6 г: растворить содержимое флакона в 10 мл воды для инъекций.

Флаконы 1,2 г: растворить содержимое флакона в 20 мл воды для инъекций.

Ресуспендированные растворы окрашены в бледно-соломенный цвет.

Вводить медленно, в течение 3—4 мин.

Приготовление внутривенной инфузии:

Флаконы 0,6 г: растворить содержимое флакона в 10 мл воды для инъекций и добавить полученный раствор к 50 мл инфузионной жидкости.

Флаконы 1,2 г: растворить содержимое флакона в 20 мл воды для инъекций и добавить полученный раствор к 100 мл инфузионной жидкости.

Инфузия проводится в течение 30—40 минут.

Стабильность и совместимость

Внутривенные инъекции Амоксиклава® должны быть произведены в течение 20 мин после ресуспендирования. Раствор не замораживать.

Курс лечения: 5—14 дней. Лечение препаратом не должно превышать 14 дней без повторного медицинского обследования!

Побочные эффекты

Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты хорошо переносится пациентами, побочные явления редки (всего 8—

14% пациентов) и, как правило, проявляются нарушением функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, рвота). Побочные эффекты можно предупредить или свести к минимуму приемом препарата внутрь вместе с пищей. Аллергические реакции (эритема, крапивница) очень редки, но при появлении кожных высыпаний прием препарата следует отменить. В целом, побочные эффекты выражены слабо и легко переносятся, поэтому, как правило, прекращения лечения не требуется.

Регистрационные удостоверения:
П № 012124/03-2000 от 25.09.2000 (пор. д/сусп. орал.);
П № 012124/01-2000 от 18.07.2000 (табл.);
П № 012124/02-2000 от 18.07.2000 (пор. д/ин.)

Аминосалициловая кислота (АСК) (Aminosalicylic asid)

Противотуберкулезные ЛС разных групп

Табл. п.о. 500 мг
Гранулы
Р-р д/инф. 3%, фл. 250 и 500 мл

Антимикробная активность

АСК обладает слабой противотуберкулезной активностью. Она оказывает бактериостатическое действие на МБТ. Ее МПК в среднем составляет 2—5 мкг/мл.

Наиболее активен в отношении микобактерий туберкулеза человеческого типа.

Менее активен в отношении микобактерий туберкулеза бычьего и птичьего типа.

Не активен в отношении атипичных микобактерий и неспецифической микрофлоры.

Бактериостатический эффект АСК обусловлен его конкурентными взаимоотношениями с парааминобензойной, пантотеновой кислотами и с биотином, являющимися факторами роста микобактерий туберкулеза. Под влиянием АСК МБТ становятся зернистыми, плохо окрашиваются и перестают расти на обычных питательных средах.

Лекарственная устойчивость МБТ к АСК в пробирке развивается в течение длительного времени. Такой же эффект был отмечен и у пациентов с туберкулезом. При лечении в течение 2—3 мес устойчивость МБТ к АСК наблюдается в 15,4% случаев, через 6 мес — в 30% случаев, через 1 год — в 70% случаев. При сочетании АСК с изониазидом, стрептомицином, канамицином и другими ЛС развитие устойчивости значительно замедляется как к самому АСК, так и к другим ПТП. Первичная устойчивость к АСК встречается значительно реже и составляет 1,2—2,3%.

Фармакокинетика

При введении внутрь АСК хорошо **всасывается** в ЖКТ. Максимальная концентрация его в крови в зависимости от принятой дозы достигается через через 30—60 мин, а период полувыведения составляет 30 мин.

При капельном в/в введении максимальная концентрация в крови определяется через 30 мин от начала перфузии.

АСК хорошо **проникает** в плевральную жидкость при плеврите, где его концентрация не отличается от таковой в крови, в легочную ткань. В ликвор он проникает в незначительном количестве. Однако при менингите его концентрация в ликворе резко возрастает. В очагах туберкулезного поражения концентрация АСК примерно в 1,5 раза ниже, чем в крови, а в секрете каверны она почти ниже почти в 9 раз. В очаги творожистого некроза в лимфатических узлах АСК практически не проникает.

Биотрансформируется в печени путем ацетилирования и образования соединений с глицином. Метаболиты АСК проявляют очень слабую бактериостатическую активность.

Выводится почками наиболее интенсивно в первые часы после приема в основном в виде метаболитов. Только часть АСК (около 29%) выводится в неизмененном виде.

Показания

- Все формы и локализации туберкулеза.
- Лекарственно-резистентный туберкулез.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Выраженная патология почек (нефрит), печени (гепатиты, цирроз).
- Амилоидоз.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
- Микседема.
- Тяжелый атеросклероз.
- Сердечно-сосудистая недостаточность II—III степени.
- При инъекционном введении: тромбофлебиты, нарушения свертывания крови.

Предостережения

С осторожностью назначают:

- при умеренной патологии ЖКТ;
- при умеренном снижении функции щитовидной железы (АСК в больших дозах оказывает антитиреоидное действие);
- при наличии в анамнезе болезни Боткина и других поражений печени.
- в пожилом возрасте.

В период лечения следует наблюдать за функцией печени, почек, щитовидной железы.

Взаимодействия

Нежелательны сочетания со следующими ЛС:

Группы и ЛС	Результат
Рифампицин	Нарушение всасывания рифампицина
Эритромицин	Нарушение всасывания эритромицина
Линкомицин	Нарушение всасывания линкомицина
Витамин B_{12}	Нарушение усвоения витамина B_{12} (риск анемии)

АСК синергидно взаимодействует с изониазидом, стрептомицином, канамицином. В сочетании с другими ПТП он замедляет развитие лекарственной устойчивости к ним микобактерий туберкулеза. Как резервное ЛС перспективно в комплексной терапии лекарственно-резистентного туберкулеза.

Побочные эффекты

В большинстве случаев АСК хорошо переносится пациентами с туберкулезом как при пероральном, так и при капельном в/в введении. Побочные реакции на АСК встречаются в 8—12% случаев, и они обычно носят умеренный характер.

- **ЖКТ** (встречаются часто) — тошнота, рвота, анорексия, боли в животе поносы, запоры.
- **Эндокринная система** (встречается редко): снижение иодконцентрирующей функции щитовидной железы, снижение основного обмена; стимуляция функции гипофиза.
- **Обмен веществ** (встречается часто) — снижение уровня протромбина и холестерина в крови, уменьшение содержания витаминов B_1 и С в крови, селезенке, печени, увеличивается выведение с мочой аскорбиновой и никотиновой кислот и рибофлавина.
- **Аллергические реакции** (встречаются редко) — дерматиты (крапивница, пурпура), лихорадочная реакция, астматические явления, боли в суставах, эозинофилия.
- При **в/в введении**(встречаются часто) — гематомы, флебиты, ощущение жара, лихорадка, диспептические явления, токсико-аллергические реакции. При быстром в/в введении возможны шоковые явления.

Способ применения и дозы

Внутрь через $^1/_2$ ч или 1 ч после еды (не разжевывая и запивая достаточным количеством молока, или щелочной минеральной воды, или 0,5—2% раствором бикарбоната натрия) в виде таблеток или гранул в дозе 150—200 мг/кг (9—12 г взрослому человеку массой 60 кг), однократно или 2—3 раза в день ежедневно.

В/в — капельно 250 или 500 мл: первые 15 мин по 30 капель в минуту, затем по 40—60 капель в минуту ежедневно или через день, чередуя с пероральным приемом ЛС.

Максимальная разовая доза: 12,0 г

Максимальная суточная доза: 12,0 г

Средняя суточная доза для взрослых: 9,0 г

Средняя суточная доза для детей: 1,0—6,0 г

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: промывание желудка, применение рвотных ЛС, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи; при шоковых явлениях вследствие быстрого в/в введения — раствор морфина, сердечные средства. Дополнительно — гемодиализ и перитонеальный диализ; все мероприятия проводятся на фоне поддержания жизненно важных функций.

Синонимы

ПАСК (Россия)

Ампренавир (Amprenavir)

Ингибиторы протеаз

Капс. 50, 150 мг
Раствор

Антивирусная активность

Ингибирует (конкурентный непептидный ингибитор) протеазу ВИЧ, блокирует ее способность расщеплять полипротеины-предшественники и нарушает репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и хорошо **всасывается** из ЖКТ. Абсолютная **биодоступность** у человека неизвестна, т.к. отсутствует лекарственная форма для в/в введения (предположительно может достигать 90%). При приеме в виде раствора по сравнению с эквивалентными дозами в капсулах биодоступность меньше, **AUC** снижена на 14%, C_{max} — на 19%. Капсулы, содержащие 50 и 150 мг ампренавира, биоэквивалентны. Одновременный прием пищи уменьшает AUC на 14—25% и C_{max} примерно на 30% (изменения не являются клинически значимыми, поэтому возможен прием как натощак, так и во время еды). Время достижения C_{max} — 1—2 ч (капсулы) и около 0,75 ч (раствор). Второй пик концентрации наблюдается через 10—12 ч (обусловлен отсроченным всасыванием или кишечно-печеночной рециркуляцией).

Связывание с белками крови (преимущественно с альфа$_1$-кислым гликопротеином, в меньшей степени с альбумином) — 90%. Кажущийся объем распределения 430 л. Содержание в спинномозговой жидкости составляет менее 1% уровня в плазме.

Метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4 (является его субстратом и ингибитором) цитохрома P450. $T_{1/2}$ — 7,1—10,6 ч. Выводится с мочой (около 14% дозы, в т.ч. 3% в неизмененном виде) и с фекалиями (около 75%). При длительном приеме внутрь в терапевтических дозах существенной кумуляции не наблюдается.

У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени в 3—4 раза увеличивается AUC и уменьшается CL.

Фармакокинетические параметры у детей сходны с таковыми у взрослых.

Показания

ВИЧ-инфекция у взрослых и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность; одновременный прием с терфенадином, цизапридом, астемизолом, рифампицином; возраст до 4 лет (раствор для приема внутрь, из-за наличия в нем пропиленгликоля).
- Ограничено применение капсул у детей в возрасте до 4 лет (безопасность и эффективность применения капсул у детей не определены); раствор для приема внутрь — нарушение функции печени у детей старше 4 лет.
- Применение во время беременности и кормления грудью возможно только в том случае, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Предпочтительно назначение капсул, т.к. раствор препарата содержит пропиленгликоль, который может оказать токсическое действие на плод. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.
- С осторожностью назначают пациентам с нарушением функции почек.

Взаимодействия

Изменяет (взаимно) фармакокинетику ЛС, являющихся индукторами, ингибиторами или субстратами изофермента CYP3A4 P450 (сочетать с осторожностью из-за возможности развития угрожающих жизни токсических эффектов).

Несовместим с рифампицином (уменьшает концентрацию ампренавира в плазме на 80%), триазоламом и мидазоламом (вероятно пролонгирование седативного эффекта), алколоидами спорыньи.

Угнетает метаболизм терфенадина, цизаприда, астемизола (возможно развитие угрожающих жизни нарушений сердечного ритма). Увеличивает AUC (на 200%) и усиливает побочные эффекты рифабутина (при необходимости совместного приема следует снизить дозу рифабутина).

Повышает концентрацию в крови (усиливает активность и токсичность) эритромицина, дапсона, итраконазола, бензодиазепинов (алпразолам, диазепам, флуразепам и др.), блокаторов кальциевых каналов (дилтиазем, никардипин, нифедипин, нимодипин), статинов (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин), клозапина, карбамазепина, циметидина, лоратадина, пимозида, варфарина и др. Концентрация в крови уменьшается на фоне ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ифавиренц, невирапин).

Не рекомендуется одновременный прием ЛС, содержащих зверобой продырявленный, т. к. возможно уменьшение концентрации ампренавира в крови, и с антацидами (вследствие нарушения всасывания необходим интервал между приемами не менее 1ч). Ослабляет эффективность гормональных контрацептивов, вследствие чего женщинам детородного возраста следует дополнительно применять негормональные методы предупреждения беременности.

Не рекомендуется одновременное назначение раствора (в состав входит пропиленгликоль) с дисульфирамом или другими ЛС, ослабляющими активность алкогольдегидрогеназы (например, метронидазол), а также содержащими этиловый спирт или пропиленгликоль.

Побочные эффекты

Тошнота, рвота, диарея, метеоризм, утомляемость, головная боль, оральная/периоральная парестезия, сыпь повышение уровня трансаминаз и триглицеридов, в единичных случаях — синдром Стивенса—Джонсона.

Следует иметь в виду возможность усиления кровоточивости, в т. ч. появление спонтанных кожных гематом, гемартрозов у пациентов с гемофилией типа А и В.

Передозировка

В случае передозировки рекомендуется мониторинг состояния пациента и поддерживающая терапия. Диализ малоэффективен.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи. Взрослые и подростки старше 13 лет (масса тела более 50 кг): по1200 мг (капсулы) или по 1400 мг (раствор) 2 р/сут. Дети 4—12 лет и пациенты массой тела менее 50 кг: капсулы 20 мг/кг 2 р/сут или 15 мг/кг 3 р/сут; раствор из расчета 22,5 мг/кг 2 р/сут или 17 мг/кг 3 р/сут.

Максимальная суточная доза — 2400 мг (капсулы) и 2800 мг (раствор).

На фоне дисфункции печени дозу уменьшают в зависимости от выраженности нарушений; при умеренной степени — по 450 мг (капсулы) или 513 мг (34 мл раствора) 2 р/сут; при выраженной — по 300 мг (капсулы) или 342 мг (24 мл раствора) 2 р/сут.

Синонимы

Агенераза (Великобритания)

Амоксициллин (Amoxicillin)

Пенициллины

Гран. д/сусп. орал 125 мг/5 мл; 250 мг/5 мл
Пор. д/сусп. орал. 5 г
Пор. д/капель орал. детск. 100 мг/мл
Пор. д/сиропа 125 мг/5 мл
Капс. 250 мг; 500 мг
Табл. 125 мг; 250 мг; 500 мг; 1 г

Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae*, пенициллинчувствительные штаммы *S. aureus, Staphylococcus spp.*), грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae*, *N.meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

Умеренно активен в отношении энтерококков, *H. pylori*, некоторых энтеробактерий — *E. coli, P. mirabilis, Shigella spp., Salmonella spp.*

Не действует на пенициллинрезистентные стафилококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*

Обладает более высокой активностью *in vitro* в отношении стрептококков и пневмококков по сравнению с ампициллином, но уступает последнему по действию на шигеллы.

Не стабилен к бета-лактамазам. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E. coli, P. mirabilis* устойчивы к амоксициллину, уровень устойчивости среди внебольничных штаммов этих микроорганизмов составляет 20—30%. Уровень устойчивости *H. influenzae* к амоксициллину в России составляет менее 10%.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность таблетированной лекформы составляет 70—80%, при применении растворимой лекарственной формы достигает 90%. Максимальные концентрации в крови после приема внутрь 500 мг составляют 16 мг/л. Пища не влияет на скорость и степень всасывания амоксициллина. $T_{1/2}$ в крови — 1 ч. Умеренно связывается с белками плазмы — около 20%. Достигает терапевтических концентраций в тканях бронхолегочной системы, мокроте, полости среднего уха. **Выводится** с мочой преимущественно в неизмененном виде (около 50%), не более 20% ЛС метаболизирует.

Показания

- Нетяжелые внебольничные инфекции дыхательных путей в амбулаторной практике — ЛС выбора (пневмония, острый средний отит, обострение хронического бронхита, тонзиллит (ангина), острый синусит.
- В схемах эрадикации *H. pylori.*
- Профилактика инфекционного эндокардита при стоматологических процедурах в группе риска.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- при почечной недостаточности;
- кровотечениях в анамнезе.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Синергизм действия
Бактериостатические ЛС (хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды)	Антагонизм действия
Диуретики	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
НПВС	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности контрацептивов*

Группы и ЛС	Результат
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) Увеличение риска развития кожной сыпи
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания амоксициллина
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Дигоксин	Повышение всасывания дигоксина.
Оксифенбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Фенилбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")
Метотрексат	Уменьшение клиренса, повышение токсичности метотрексата

* Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

Побочные эффекты

Амоксициллин обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея (редко).
- **Система кроветворения** (встречаются очень редко) — тромбоцитопения.

Способ применения и дозы

Внутрь в суточной дозе 0,75—1,5 г.

Дети до 2 лет — 30—60 мг/кг/сут, от 2 до 10 лет — 125—250 мг 3 р/сут.

Передозировка

Симптомы: тошнота, судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, промывание желудка, симптоматическая терапия.

Синонимы

Амоксициллин ВАТХЭМ (Россия), Амоксициллин Ратиофарм 250 ТС (Германия), Амоксон (Бангладеш), Амосин (Россия), *Оспамокс (Австрия)*, Раноксил (Индия), Упсамокс (Италия), Флемоксин Солютаб (Индия), *Хиконцил (Словения)*

Амоксициллин/клавуланат (Amoxicillin/clavulanate)

Пенициллины

Табл. 375 мг и 625 мг
Пор. д/сусп. орал. 156 мг/5 мл, 312 мг/5 мл
Пор. д/ин.600 мг и 1,2 г

Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae*, оксациллинчувствительные штаммы *S. aureus, Staphylococcus spp*), грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae, M. catarrhalis*, анаэробов, включая *B. fragilis.*

Умеренно активен в отношении энтерококков, некоторых энтеробактерий — *E. coli, P. mirabilis, Klebsiella spp, Shigella spp., Salmonella spp.*

Не действует на оксациллинрезистентные стафилококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность таблетированной лекформы составляет 70—80%, при применении растворимой лекарственной формы достигает 90%. Максимальные концентрации в крови после приема внутрь 500 мг составляют 16 мг/л. Пища не влияет на скорость и степень всасывания амоксициллина. $T_{1/2}$ в крови — 1 ч. Умеренно связывается с белками плазмы. Достигает терапевтических концентраций в тканях бронхолегочной системы, мокроте, полости среднего уха. **Выводится** с мочой преимущественно в неизмененном виде, не более 20% ЛС метаболизирует.

Клавулановая кислота не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амоксициллина.

Показания

- Внебольничные инфекции дыхательных путей (пневмония, включая деструктивную, абсцедирующую; острый средний отит, обострение хронического бронхита, острый и хронический синусит, стрептококковый тонзиллит (ангина).
- Инфекции мочевыводящих путей (острый цистит, острый и хронический пиелонефрит, бессимптомная бактериурия).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции.
- Внебольничные гинекологические инфекции.
- Раны после укусов животных.
- Профилактика в хирургии.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- в период кормления грудью;
- при тяжелой печеночной недостаточности;
- при заболеваниях ЖКТ (в т.ч. указаниях в анамнезе на колит, связанный с применением пенициллинов);
- при хронической почечной недостаточности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина. Фармацевтическая несовместимость
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Синергизм действия
Бактериостатические ЛС (хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды)	Антагонизм действия
Диуретики	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина K и протромбиновый индекс)*
НПВС	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение их эффективности**
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции). Увеличение риска развития кожной сыпи.
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания амоксициллина
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания амоксициллина

Группы и ЛС	Результат
Дигоксин	Повышение всасывания дигоксина
Оксифенбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции).
Фенилбутазон	Увеличение концентрации амоксициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции).
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва").
Метотрексат	Уменьшение клиренса, повышение токсичности метотрексата.

* Необходимо контролировать показатели свертываемости крови
** Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

Побочные эффекты

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

- **Аллергические реакции: немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЖКТ** — диарея, холестатический гепатит, тошнота, рвота.
- **Местные реакции** — боль при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения.

Способ применения и дозы

В/в и внутрь

Внутрь — 375—625 мг 3 р/сут.

В/в — 1,2 г 3 р/сут.

Профилактика в хирургии: 1,2 г в/в за 30—60 мин до операции.

Дети: внутрь и в/в 40—60 мг/кг/сут (расчет дозы по амоксициллину) в 3 приема/введения.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Амоклан Гексал (Австрия), *Амоксиклав (Словения)*, *Аугментин (Великобритания)*, Курам (Индонезия), *Медоклав (Кипр)*, Ранклав (Индия)

Ампициллин (Ampicillin)

Пенициллины

Пор. д/ин. 250 мг, 500 мг, 1 и 2 г
Табл. 125 мг, 250мг
Капс. 250мг и 500 мг
Пор. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл

Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae*, пенициллинчувствительные штаммы *S. aureus, Staphylococcus spp*), грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

Умеренно активен в отношении энтерококков, некоторых энтеробактерий — E. *coli, P. mirabilis, Shigella spp., Salmonella spp.*

Не действует на пенициллинрезистентные стафилококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*

Не стабилен к бета-лактамазам. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E. coli, P. mirabilis* устойчивы, уровень устойчивости среди внебольничных штаммов этих микроорганизмов составляет 20—30%. Уровень устойчивости *H. influenzae* к ампициллину в России составляет менее 10%.

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность — 40 %. После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют около 9 мг/л, после приема внутрь в той же дозе — 5 мг/л. Пища снижает биодоступность. $T_{1/2}$ в крови — 0,8 ч. Связывается с белками плазмы на 20%. **Выводится** преимущественно с мочой, после перорального приема большая часть ЛС выводится с фекалиями. При почечной недостаточности наблюдается замедление выведения ЛС.

Показания

- Внебольничные инфекции дыхательных путей (пневмония, острый средний отит, обострение хронического бронхита).
- Менингит у детей, в том числе вызванный *H. influenzae или L. monocytogenes.*
- Инфекционный эндокардит нативного клапана (в сочетании с гентамицином).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Инфекции, вызванные *E. faecalis* (при тяжелых инфекциях в сочетании с гентамицином).
- Нетяжелые стрептококковые и пневмококковые инфекции любой локализации.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Предостережения

Не следует назначать пациентам с инфекционным мононуклеозом или лимфопролиферативными заболеваниями из-за высокого риска развития кожных реакций.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с бронхиальной астмой, сенной лихорадкой и другими аллергическими заболеваниями;
- с почечной недостаточностью;
- с кровотечениями в анамнезе;
- при беременности.
- При курсовом лечении необходимо проводить контроль состояния функции органов кроветворения, печени и почек.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина. Ампициллин не совместим в растворе с аминогликозидами
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Синергизм действия
Бактериостатические ЛС (хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды)	Антагонизм действия
Диуретики	Повышение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
НПВС	Повышение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности контрацептивов*
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции). Увеличение риска развития кожной сыпи
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания ампициллина
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина

Группы и ЛС	Результат
Дигоксин	Повышение всасывания дигоксина
Оксифенбутазон	Увеличение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Фенилбутазон	Увеличение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")
Метотрексат	Уменьшение клиренса, повышение токсичности метотрексата

* Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит (аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина).
- **Кожные реакции —** сыпь (особенно у пациентов с инфекционным мононуклеозом и лимфопролиферативными заболеваниями).
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея (часто).
- **ЦНС —** головная боль, головокружение.
- **Система кроветворения** (встречаются редко) — тромбоцитопения.

Способ применения и дозы

В/м и **в/в** в дозе 4—12 г в сутки (с интервалом 4—6 ч).

Внутрь: только при кишечных инфекциях по 0,5—1 г 4 р/сут.

Суточная доза у детей от 2 до 10 лет — 50 мг/кг 4 р/сут.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Ампирекс (Бангладеш), Ампициллин Ватхэм (Россия), Ампициллин –АКОС (Россия), Ампициллин — КМП (Украина), Ампициллина тригидрат—Дарница (Украина), Зетсил (Индия), Стандациллин (Австрия), Упсампи (Италия)

Ампициллин/ Сульбактам (Ampicillin/Sulbactam)

Пенициллины

Пор. д/ин. 0,5, 1, 1,5 и 3 г

Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae,* оксациллинчувствительные штаммы *S. aureus, Staphylococcus spp.*), грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae, M. catarrhalis*, анаэробов, включая *B. fragilis.*

Умеренно активен в отношении энтерококков, некоторых энтеробактерий — *E. coli, P. mirabilis, Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.*

Не действует на оксациллинрезистентные стафилококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность — 40 %. После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют около 9 мг/л, после приема внутрь в той же дозе — 5 мг/л. Пища снижает биодоступность. $T_{1/2}$ в крови — 0,8 ч. Ампициллин на 20% связывается с белками плазмы. **Выводится** преимущественно с мочой, после перорального приема большая часть ЛС выводится с фекалиями. При почечной недоста-

точности наблюдается замедление выведения ЛС.

Сульбактам не оказывает существенного влияния на фармакокинетику ампициллина.

Показания

- Неосложненные и осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные гинекологические инфекции.
- Профилактика в хирургии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с бронхиальной астмой, сенной лихорадкой и другими аллергическими заболеваниями;
- с почечной недостаточностью;
- с кровотечениями в анамнезе;
- при беременности.

При курсовом лечении необходимо проводить контроль состояния функции органов кроветворения, печени и почек.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина. Ампициллин не совместим в растворе с аминогликозидами
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Синергизм действия
Бактериостатические ЛС (хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды)	Антагонизм действия
Диуретики	Повышение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
НПВС	Повышение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности контрацептивов*
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции). Увеличение риска развития кожной сыпи
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания ампициллина
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания ампициллина
Дигоксин	Повышение всасывания дигоксина
Оксифенбутазон	Увеличение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Фенилбутазон	Увеличение концентрации ампициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")
Метотрексат	Уменьшение клиренса, повышение токсичности метотрексата

* Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

Побочные эффекты

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЖКТ** — диарея, холестатический гепатит, тошнота, рвота.
- **Местные реакции** — боль при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения.

Способ применения и дозы

В/в в дозе 1,5—3 г 4 р/сут.

У детей — 150 мг/кг/сут в 3—4 введения.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Амписид (Турция), Сулациллин (Россия), Сультасин (Россия), Уназин (Италия, Турция)

Амфотерицин В (Amphotericin B)

Полиены

Пор. лиоф. д/ин. 50 мг; 0,1 г
Сусп. орал. 0,1 г/мл
Табл. 0,1 г
Мазь 30000 ЕД

Антимикробная активность

Активен в отношении большинства штаммов *H. capsulatum, C. immitis, P. brasiliensis, Candida spp., B. dermatitidis, Rhodotorula, C. neoformans, S. schenckii, M. mucedo, Rhizopus, Absidia, Entomophthora, Basodiobolus, L. braziliensis, L. mexicana, Naegleria, A. fumigatus*.

Не эффективен в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие. Связывается со стеринами (эргостеринами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны, ее барьерные функции, происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба.

Фармакокинетика

После однократного в/в введения в крови создается фунгистатическая концентрация (дозозависимая), сохраняющаяся в течение 24 ч. После в/в введения 1—5 мг/сут максимальные концентрации в плазме — 0,5—2 мкг/мл. **Связывается** с белками плазмы — более 90%. Распределяется в легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках, мышцах и др. тканях. Концентрации в плевральном выпоте, перитонеальной, синовиальной жидкостях, водянистой влаге достигают примерно $^{2}/_{3}$ от концентрации в плазме; в СМЖ обычно не определяется. Кажущийся **объем распределения** у взрослых — 4 л/кг, у детей — 0,4—8,3 л/кг, у новорожденных — 1,5—9,4 л/кг.

Метаболизируется в организме. В желчи и моче около 98% присутствует в виде метаболитов. **Выводится** медленно почками, $T_{1/2}$ в крови у взрослых — 24 ч, у детей — 5,5—40,3 ч, у новорожденных — 18,8—62,5 ч. Общий клиренс — 1,8 л. Практически не подвергается гемодиализу. После отмены обнаруживается в организме еще в течение длительного времени.

При ингаляционном применении содержание в легочной ткани достигает фунгицидных концентраций для большинства патогенных грибов, достигает фунгистатической концентрации в моче.

Показания

- Диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит.

- Менингит, вызываемый другими грибами.
- Инвазивный и диссеминированный аспергиллез, североамериканский бластомикоз, диссеминированные формы кандидомикоза, кишечное кандидоносительство, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз.
- Фикомикоз, хромомикоз, плесневый микоз.
- Диссеминированный споротрихоз, гиалогифомикоз, хроническая мицетома.
- Инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), эндокардит, эндофтальмит, грибковый сепсис, грибковые инфекции мочевых путей.
- Висцеральный лейшманиоз (в качестве первичной терапии, в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз.
- Кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Хроническая почечная недостаточность.

Предостережения

Во время лечения следует:

- учитывать, что при длительном применении амфотерицина В повышается вероятность возникновения токсических эффектов;
- проводить контрольное взвешивание пациентов, общий анализ крови, мочи, контроль уровня K^+ в крови, определение функционального состояния почек, печени, ЭКГ;
- вводить ЛС пациентам, находящимся на гемодиализе, только после завершения процедуры диализа;
- при появлении анемии введение ЛС прекратить;
- при местном использовании избегать наложения окклюзионных повязок, поскольку они создают благоприятные условия для размножения дрожжеподобных грибов и выделения ими раздражающих эндотоксинов;
- при отсутствии через 1—2 нед терапевтического эффекта при использовании мази обсудить диагноз и дальнейшую тактику лечения.

Все процедуры с раствором проводить со строгим соблюдением правил асептики, поскольку само ЛС и все растворы, предназначенные для его разведения, не содержат консервантов или бактериостатических агентов.

При использовании систем для в/в введения, установленных ранее для др. целей, необходимо систему промыть 5% раствором глюкозы для инъекций.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при гломерулонефрите;
- амилоидозе;
- гепатитах и циррозе печени;
- анемии, агранулоцитозе;
- сахарном диабете;
- беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты, теофиллин, препарат сульфонилмочевины, флуцитозон	Повышение эффекта и токсичности антикоагулянтов, теофиллина и препарат сульфонилмочевины, флуцитозона (удлинение $T_{1/2}$)
Бактериостатические добавки (в т.ч. бензиловый спирт)	Появление преципитации ЛС
Глюкокортикостероиды, ингибиторы карбоангидразы, АКТГ	Увеличение риска развития гипокалиемии
Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т.ч. циметидин, ненаркотические анальгетики, антидепрессанты)	Замедление скорости метаболизма, повышение концентрации в сыворотке крови (повышение токсичности) амфотерицина В
Индукторы микросомального окисления в печени (в т.ч. фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин)	Ускорение метаболизма в печени и снижение эффекта амфотерицина В
Нефротоксичные антибиотики	Повышение риска нефротоксичности
Нитрофураны	Синергизм действия
Противоопухолевые ЛС, лучевая терапия и средства, угнетающие костномозговое кроветворение	Повышение риска возникновения анемии и других гематологических нарушений
Сердечные гликозиды, курареподобные миорелаксанты	Усиление токсического эффекта сердечных гликозидов (особенно на фоне дефицита K^+ в организме) и курареподобных миорелаксантов

Группы и ЛС	Результат
Гепарин, физиологический раствор и другие растворы, содержащие электролиты	Фармацевтически несовместим в растворе
Этинилэстрадиол	Снижение эффекта этинилэстрадиола и повышение риска развития кровотечений "прорыва"

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** анорексия, диспепсия (тошнота, рвота, диарея, гастралгия), повышение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, одышка, бронхоспазм, лихорадка, отек Квинке, анафилаксия.
- **ЦНС —** головная боль, полинейропатия, эпилептические припадки.
- **ССС —** повышение или понижение АД, аритмия, изменения на ЭКГ.
- **Органы чувств —** расстройства слуха и зрения (нечеткость зрения, диплопия).
- **Мочевыделительная система —** нефротоксичность (гиперкреатининемия, азотемия, ацидоз).
- **Дыхательная система** (при ингаляционном применении): чувство "першения" в горле, кашель, ринит.
- **Система кроветворения —** лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.
- **Местные реакции** — тромбофлебит в месте инъекции; при использовании мази — ощущение жжения, покалывания, покраснение кожи, аллергический контактный дерматит, иногда — сухость кожных покровов.
- **Другие реакции —** снижение массы тела, миалгия, артралгия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Способ применения и дозы

В/в капельно в течение 2—4 ч, рекомендуемая концентрация активного вещества — 0,1 мг/мл.

Пробная доза — 1 мг (основание) разводят в 20—50 мл 5% раствора глюкозы и вводят в/в в течение не менее 20—30 мин под контролем АД, пульса, температуры тела (через каждые 30 мин 2—4 ч).

Подбор терапевтических доз осуществляется индивидуально в зависимости от вида и тяжести инфекции. При ежедневном назначении суточная доза составляет 0,5—1 мг/кг (в одно введение) в зависимости от вида и локализации инфекции. При использовании ЛС через день доза не должна превышать 1,5 мг/кг (во избежание развития сердечно-легочной недостаточности).

В случае прерывания терапии более чем на 7 дней возобновлять ее следует с самой низкой дозы, постепенно увеличивая до достижения необходимых доз.

Через 8—12 ч после инстилляции вводят 20 мл 5% раствора N-ацетилцистеина и в течение ночи проводят непрерывное медленное отсасывание.

Для **промывания мочевого пузыря** 5 мг растворяют в 1000 мл стерильной воды и промывают с помощью трехканального катетера в течение 5—10 дней.

Для **ингаляций** — раствор готовят непосредственно перед употреблением из расчета 50000 ЕД в 10 мл стерильной воды для инъекций.

Внутрь, таблетки принимают после еды.

Наружно наносят на область поражения.

Курсовая доза при споротрихозе составляет 2,5 г, продолжительность терапии — 9 мес; при аспергиллезе — 3,6 г, продолжительность лечения — 11 мес; риноцеребральном фикомикозе курсовая доза — 3—4 г.

Курс лечения при проведении ингаляционных процедур — 10—14 дней, повторный курс — через 7—10 дней.

Внутрь амфотерицин В принимают при локализованных формах кандидоза 10—14 дней, при распространенных формах и глубоких микозах — до 3—4 нед. При необходимости и отсутствии побочных эффектов курс лечения может быть повторен после 5—7-дневного перерыва.

Длительность лечения при интерригинозном кандидозе составляет 1—3 нед, при кандидозе участков опрелостей у детей — 1—2 нед, при поражении межпальцевых промежутков и паронихии — 2—4 нед, при чувствительных к терапии онихомикозах — несколько месяцев.

Синонимы
Фунгизон (Франция), Фунгилин (Франция)

Аугментин (Augmentin)

GlaxoSmithKline (Великобритания)

Амоксициллин/клавуланат (Amoxicillin/clavulanic acid)

Бета-лактамные антибиотики

Пор. д/сусп. орал.

Антимикробная активность

Комбинированный препарат, содержащий амоксициллин(полусинтетический пенициллин) и клавулановую кислоту (ингибитор бета-лактамаз). Бактерицидное действие обусловлено угнетением синтеза бактериальной стенки.

Препарат **активен** в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *S. aureus, S. epidermidis, S. pyogenes, S. anthracis, S. pneumoniae, S. viridans, E. faecalis, Corynebacterium spp., L. monocytogenes; анаэробных грамположительных бактерий: Clostridiun spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*; аэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris, Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., B. pertussis, Y. enterocolitica, G. vaginalis, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, M. catarrhalis, H. influenzae, H. ducreyi, P. multocida, C. jejuni;* анаэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазы): *Bacteroides spp.*, включая *B. fragilis.*

Клавулановая кислота ингибирует II, III, IV и V типы бета-лактамаз, не активна в отношении бета-лактамаз I типа, продуцируемых *Enterobacter spp., P. aeruginosa, Serratia spp., Acinetobacter spp.* Клавулановая кислота обладает более высокой тропностью к пенициллиназам, чем вводимый одновременно амоксициллин, благодаря этому образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под действием бета-лактамаз.

Показания

Аугментин применяется для лечения бактериальных инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами.

- Инфекции верхних дыхательных путей, например, рецидивирующий тонзиллит, синусит, средний отит. Эти инфекции наиболее часто вызываются *Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes.*
- Инфекции нижних дыхательных путей, например, острый бронхит и обострение хронического бронхита, долевая пневмония и бронхопневмония, которые обычно вызываются *Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis.*
- Инфекции урогенитального тракта, например, цистит (особенно рецидивирующий и осложненный), уретрит, пиелонефрит, гинекологические инфекции, которые обычно вызываются *Enterobacteriaceae* (главным образом , *Escherichia coli*), *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus species*, и гонорея, которая вызывается *Neisseria gonorrhoeae.*
- Инфекции кожи и мягких тканей, в частности укусы животных, одонтогенные абсцессы и целлюлит, которые обычно вызываются *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* и *Bacteroides species.*

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам, цефалоспоринам, другим бета-лактамным антибиотикам.
- Желтуха (нарушение функции печени, связанные с применением Аугментина или пенициллина, в анамнезе пациентов).
- Инфекционный мононуклеоз.
- Фенилкетонурия.

С осторожностью следует применять при беременности, в период лактации, тя-

желой печеночной недостаточности, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая колит, связанный с применением пенициллинов, хронической почечной недостаточности.

Способ применения и дозы

Дозы

Зависят от возраста, массы тела, функции почек пациентов и от тяжести инфекции.

Дозы выражаются отношением содержания амоксициллина к содержанию клавуланата (амоксициллин / клавуланат) в Аугментине 2.

Дети

Дозы должны выражаться либо в мг/ кг/ сутки, либо в мл суспензии, содержащих 1 дозу.

Детям с массой тела 40 кг и более назначаются взрослые дозировки препарата.

Стандартные рекомендованные суточные дозы

- при легких и среднетяжелых инфекциях (инфекции верхних дыхательных путей, например, рецидивирующий тонзиллит, инфекции нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей) — 25/3,6 мг/кг/сут;
- для лечения тяжелых инфекций (инфекции верхних дыхательных путей, например, синусит, средний отит, инфекции нижних дыхательных путей, например, бронхопневмония, а также инфекции мочевыводящих путей) — 45/6,4 мг/кг/сут.

Дети старше 2 лет

25/3,6 мг/кг/сут	2—6 лет (13—21 кг)	2,5 мл суспензии Аугментина 2 (400/57 мг)
	7—12 лет (22—40 кг)	5 мл суспензии Аугментина 2 (400/57 мг)
45/6,4 мг/кг/сут	2—6 лет (13—21 кг)	5,0 мл суспензии Аугментина 2 (400/57 мг)
	7—12 лет (22—40 кг)	10,0 мл суспензии Аугментина 2 (400/57 мг)

Дети от 2 месяцев до 2 лет

Препарат дозируется в зависимости от массы тела ребенка.

Масса тела в кг	25/3,6 мг/кг/сут (мл/2 р/сут)	45/6,4 мг/кг/сут (мл/ 2 р/сут)
2	0,3	0,6
3	0,5	0,8
4	0,6	1,1
5	0,8	1,4
6	0,9	1,7
7	1,1	2,0
8	1,3	2,3
9	1,4	2,5
10	1,6	2,8
11	1,7	3,1
12	1,9	3,4
13	2,0	3,7
14	2,2	3,9
15	2,3	4,2

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 008128 от 22.01.1997

Ацикловир (Aciclovir)

Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой

Табл. 200 МГ, 400 МГ, 800 мг
Пор. лиоф. д/ин. 250 мг
Мазь глазная 3 %
Крем 5 %

Антивирусная активность

Подавляет репродукцию широкого спектра герпесвирусов (HSV-1, HSV-2, HZV, CMV). Ингибирует активность ДНК-полимеразы вирусов и конкурентно замещает дезоксигуанозин трифосфат в синтезе ДНК.

Фармакокинетика

При приеме внутрь **всасывается** лишь частично (около 20%). После орального приема в дозе 200 мг уровень его в плазме составляет 0,3 и 0,9мкг/мл через 0,5 и 4 ч соответственно. **Период полувыведения** — около 3 ч при приеме внутрь или внутривенном введении. При внутривенном вве-

дении 5 мг/кг спустя 1 ч в плазме отмечается концентрация 9,8 мкг/мл. Концентрация ЛС в 2 раза ниже в спинномозговой жидкости, чем в плазме. ЛС **выделяется** в основном в неизмененном виде почками. Единственным метаболитом, обнаруженным в моче, является 9-карбоксиметилгуанин. При почечной недостаточности период полувыведения существенно возрастает (до 20 ч).

Показания

В/в:

- для лечения инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса у больных с нарушением иммунной системы;
- при тяжелых формах герпеса гениталий;
- первичных и рецидивирующих инфекциях, вызванных вирусом опоясывающего герпеса;
- для профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса у больных с высокой степенью поражения иммунной системы;
- при пересадке органов, костного мозга;
- при приеме цитостатиков.

Внутрь:

- Инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса
- Профилактика этих заболеваний у больных с нарушениями иммунной системы

Глазная мазь:

- Герпетический кератит

Крем:

- Герпес губ и половых органов

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость

Предостережения

С осторожностью назначают пациентам, принимающим нефротоксические ЛС (в т.ч. на фоне почечной недостаточности) из-за высокого риска развития реверсивной нефропатии и почечной дисфункции, а также пожилым пациентам (увеличенная вероятность побочных явлений). Признаки нефропатии требуют отмены лечения. При использовании гемодиализа необходим мониторинг ацикловира в плазме крови.

Взаимодействия

- Циклоспорин, меперидин и зидовудин усиливают нефротоксический эффект.
- Пробенецид уменьшает почечный клиренс ацикловира (увеличивается $T_{1/2}$).

Побочные действия

Ацикловир обычно хорошо переносится пациентами. При приеме внутрь возможны тошнота, рвота, понос, головная боль, аллергические кожные реакции, лейкопения, тромбоцитопения, гематурия, кристаллурия. При внутривенном введении — увеличение содержания мочевины, креатинина и билирубина в сыворотке крови, повышение активности сывороточных трансаминаз. При попадании раствора ацикловира в подкожную жировую клетчатку возникает местная реакция.

Способ применения и дозы

В/в — содержимое флакона растворяют стерильной водой для получения концентрации 25 мг/мл, затем разводят, как минимум, до 5 мг/мл (0,5% раствор), вводят в виде инфузии, медленно (в течение 1 часа), у новорожденных используют 4 мл исходного объема и общий объем вводимого раствора доводят до 20 мл.

Внутрь. Лечение инфекции: новорожденные — 10 мг/кг 3 р/сут с интервалом 8 ч; дети от 3-х мес до 12 лет —250 мг/м^2 3 р/сут; взрослые — 5 мг/кг 3 р/сут. Курс лечения — 5—10 дней; при генерализованных и тяжелых формах инфекции: детям — 500 мг/м^2 площади тела 3 р/сут; взрослым — 10 мг/кг 3 р/сут не менее 10 дней.

Местно. Крем наносят на пораженную поверхность 5 раз в день. Курс лечения 5—10 дней.

Пациентам с почечной недостаточностью (Cl креатинина больше 10 мл/мин) при генитальном герпесе — по 200 мг каждые 4 ч 5 раз в сутки, для профилактики — 400 мг каждые 12 ч, при опоясывающем герпесе — по 800 мг каждые 8 ч.

При Cl креатинина 0—10 мл/мин назначают: при генитальном герпесе и для его профилактики по 200 мг каждые 12 ч; при опоясывающем герпесе — по 800 мг каждые 8 ч.

При Cl креатинина более 25 мл/мин при опоясывающем герпесе назначают по 800 мг каждые 4 ч.

Передозировка

Симптомы поражения почек (повышение уровней мочевины крови и креатинина), обратимой почечной недостаточностью, клиническими признаками энцефалопатии.

Лечение — гемодиализ.

Синонимы

Ацигерпин (Индия), Ациклостад международный (Германия), Ацикловир-Акри (Россия), Виворакс (Индия), Виролекс (Словения), Герперакс (Индия), Герпесин (Чешская республика), Зовиракс (Великобритания), Ксоровир (Индия), Ловир (Индия), Медовир (Кипр), Цитивир (Италия)

Банеоцин® (Baneocin®)

Biochemie GmbH (Австрия)

Бацитрацин/Неомицин (Bacitracin/Neomycin)

Комбинированные ЛС. Антибиотики

Мазь наружн.: 1 г содержит бацитрацин-цинк 250 МЕ и неомицин сульфат 5 000 МЕ (5 мг), туба 20 г.
Пор. наружн.: 1 г содержит бацитрацин-цинк 250 МЕ и неомицин сульфат 5 000 МЕ (5 мг), пластиковый контейнер 10 г.

Антимикробная активность

Банеоцин является комбинацией антибиотиков и содержит два высокоэффективных бактерицидных антимикробных препарата: бацитрацин и неомицин с синергическим действием. Бацитрацин — полипептидный антибиотик, активен в отношении грамположительных (гемолитические стрептококки, стафилококки, *Clostridia* и др.) и некоторых грамотрицательных патогенных микроорганизмов. Устойчивость к бацитрацину чрезвычайно редка. Неомицин — аминогликозидный антибиотик, действует на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (стафилококки, *Proteus*, *Enterobacter aerogenes, Escherichia coli* и др.).

Показания

Банеоцин порошок: бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности (мокнущее контагиозное импетиго, инфицированные варикозные язвы, инфицированная экзема, бактериальный пеленочный дерматит); профилактика пупочной инфекции у новорожденных, после хирургических (дерматологических) процедур.

Банеоцин мазь: очаговые инфекции кожи (фурункулы, карбункулы после оперативного лечения, фолликулит волосистой части головы, гнойный гидраденит, паронихия, псевдофурункулез; бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности (контагиозное импетиго, инфицированные варикозные язвы, при вторичной бактериальной инфекции при дерматозах, порезах, ссадинах, ожогах, в косметической хирургии и трансплантации кожи; после больших и малых хирургических вмешательств).

Способ применения и дозы

У взрослых и детей порошок применяется 2—4 р/сут, мазь — 2—3 р/сут. У больных с ожогами, занимающими более 20% поверхности тела, порошок Банеоцин не должен применяться чаще, чем 1 р/сут, особенно в случае снижения функции почек. При местном применении доза неомицина не должна превышать 1 г/сут (соответствует 200 г порошка или мази) в течение 7 дней. При повторном курсе максимальная доза должна быть снижена вдвое.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 №011271 от 26.07.1999

Бензатин бензилпенициллин (Benzathine benzylpenicillin)

Пенициллины

Пор. д/ин. 600000 ЕД, 1,2 млн ЕД, 2,4 млн ЕД

Антимикробная активность

Активен преимущественно в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, грамотрицательных кокков, спирохет.

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus spp.*), других грамположительных бактерий (*Bacillus spp., L. monocytogenes, E. rhusiopthiae, C. diphteriae*), включая анаэробы (*Clostridia spp., Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp., Prevotella spp., A. israelii*), грамотрицательных кокков (*N. meningitidis, N. gonorrhoeae*), спирохет (*T. pallidum, B. burgdorferi, Leptospira*).

Менее активен в отношении *E. faecalis.* Другие энтерококки обычно устойчивы.

Не действует на большинство *Enterobacteriaceae*, неферментирующие грамотрицательные бактерии и *B. fragilis.*

В настоящее время большинство штаммов стафилококков и гонококков устойчивы к бензилпенициллину.

Фармакокинетика

Вводится в/м в виде кристаллической суспензии, в результате создается депо—бензилпенициллина, из которого бензилпенициллин медленно высвобождается и поступает в кровоток.

Дозированное высвобождение обеспечивает длительное поддержание терапевтических концентраций бензилпенициллина в крови, при этом максимальные концентрации не высокие (не превышают 2 мг/л). Терапевтические концентрации поддерживаются в крови в течение 1—3 недель. После в/м введения 1,2 млн бензатин бензилпенициллина средние сывороточные концентрации бензилпенициллина составляют через 1 неделю 0,1 мг/л, через 2 недели — 0,02 мг/л, через 4 недели — 0,002 мг/л.

Показания

- Сифилис.
- Стрептококковый тонзиллит (ангина) у детей.
- Профилактика ревматизма.
- Профилактика скарлатины.
- Профилактика рожи.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- в период кормления грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Синергизм действия
Бактериостатические антибиотики (хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины)	Антагонизм действия
Диуретики	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Ингибиторы АПФ	Риск гиперкалиемии (при применении калиевой соли бензилпенициллина)
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
НПВС	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Пероральные контрацептивы	Уменьшение их эффективности*

Группы и ЛС	Результат
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции). Увеличение риска развития кожной сыпи.
Фенилбутазон	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции).
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва").

* Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

Не совместим в растворе с другими лекарственными средствами.

Побочные эффекты

Бензатин бензилпенициллин хорошо переносится в терапевтических дозах. Наиболее частым побочным эффектом является реакция гиперчувствительности.

- **Аллергические реакции немедленного типа —** анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЦНС** — судороги, психические расстройства, головная боль, головокружение.
- **Местные реакции —** боль при в/м введении.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко).

Способ применения и дозы

Только **в/м** в виде глубокой инъекции в дозе1,2—2,4 млн ЕД однократно или с интервалом 1—4 недели.

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Бензициллин-1 (Россия), Бициллин-1 (Россия), *Ретарпен (Австрия)*, Экстенциллин (Франция)

Бициллин-3 (Россия) — смесь бензилпенициллина калиевой соли, новокаиновой соли бензилпенициллина и бензатин бензилпенициллина в равных соотношениях; выпускают во флаконах по 1,2 млн ЕД.

Бициллин-5 (Россия) — смесь бензатин бензилпенициллина и новокаиновой соли бензилпенициллина в соотношении 4:1; выпускается во флаконах 1,5 млн ЕД.

Бензилпенициллин (Benzylpenicillin)

Пенициллины

Пор.д/ин. 250000 ЕД, 500000 ЕД, 1 млн ЕД, 5 млн ЕД
(выпускается в виде натриевой, калиевой и новокаиновой солей)

Антимикробная активность

Активен преимущественно в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов, грамотрицательных кокков, спирохет.

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus spp.*), других грамположительных бактерий (*Bacillus spp., L. monocytogenes, E. rhusiopthiae, C. diphteriae*), включая анаэробы (*Clostridia spp., Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp., Prevotella spp., A. israelii*), грамотрицательных кокков (*N. meningitidis, N. gonorrhoeae*), спирохет (*T. pallidum, B. burgdorferi, Leptospira*).

Менее активен в отношении *E. faecalis*. Другие энтерококки обычно устойчивы.

Не действует на большинство Enterobacteriaceae, неферментирующие грамотрицательные бактерии и *B. fragilis*.

В настоящее время большинство штаммов стафилококков и гонококков устойчивы к бензилпенициллину.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при внутримышечном введении. Разрушается в кислой среде желудка, поэтому не применяется внутрь. Максимальные концентрации в крови при в/м введении достигаются в течение первого ч и составляют 2 и 12 мг/л после введения в дозе 300 тыс и 1 млн ЕД. $T_{1/2}$ в крови — 0,6 ч. Связывается белками плазмы на 65%.

Равномерно распределяется в организме. При менингите хорошо проникает через ГЭБ, концентрации в спинномозговой жидкости составляют 50% от сывороточных. В небольших количествах проникает в грудное молоко. Быстро **выводится** из организма преимущественно с мочой (клубочковой фильтрацией и канальцевой секрецией) в количестве около 50 %. Частично выводится с желчью.

При почечной недостаточности наблюдаются выраженные изменения фармакокинетики ЛС.

Показания

- Инфекции, вызванные *S. pyogenes* (стрептококковый тонзиллит (ангина), скарлатина, рожа).
- Инфекции, вызванные *S. pneumoniae* (внебольничная пневмония, менингит).
- Инфекции, вызванные *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином).
- Лечение и профилактика клостридиальной инфекции.
- Менингококковая инфекция.
- Сифилис.
- Лептоспироз.
- Актиномикоз.
- В качестве средства эмпирической терапии применяется при инфекционном эндокардите нативного клапана (митрального или аортального) в комбинации с гентамицином; при абсцедирующей пневмонии (в комбинации с фторхинолонами или метронидазолом).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- в период кормления грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, циклосерин, ванкомицин, рифампицин)	Синергизм действия
Бактериостатические антибиотики (хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины)	Антагонизм действия
Диуретики	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Ингибиторы АПФ	Риск гиперкалиемии (при применении калиевой соли бензилпенициллина)
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
ЛС калия	Риск гиперкалиемии (при применении калиевой соли бензилпенициллина)
НПВС	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Пероральные контрацептивы	Уменьшение их эффективности*
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции). Увеличение риска развития кожной сыпи.
Фенилбутазон	Увеличение концентрации пенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции).

Группы и ЛС	Результат
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва").

* Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции

Не совместим в растворе с аминогликозидами.

Применение калиевой соли бензилпенициллина с ЛС калия или ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента повышает риск развития гиперкалиемии.

Побочные эффекты

Бензилпенициллин хорошо переносится в терапевтических дозах. Наиболее частым побочным эффектом является реакция гиперчувствительности.

- **Аллергические реакции: немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЦНС** — судороги, головная боль, головокружение.
- **Электролитные нарушения** — гиперкалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз при применении больших доз калиевой соли бензилпенициллина.
- **Местные реакции** — боль при в/м введении.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко).

Способ применения и дозы

В/м и **в/в** в дозе 4—24 млн ЕД/сут (с интервалом 4—6 ч).

Малые дозы бензилпенициллина применяют при лечении стрептококковой и пневмококковой инфекции.

Средние дозы применяют при лечении легочных нагноений и энтерококковых инфекций (в сочетании с гентамицином).

Большие дозы применяют для лечения газовой гангрены, менингита и инфекционного эндокардита.

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия, замена калиевой соли на натриевую соль бензилпенициллина.

Синонимы

Бензилпенициллин-КМП (Украина), Пенициллин G натриевая соль (Австрия), Пенициллин G натриевая соль стерильная (Австрия), *Прокаин пенициллин G 3 мега (Австрия)*, Прокаин-Бензилпенициллин (Германия)

Биноклар® (Binoclar®)

Novartis (Bangladesh) Limited для Biochemie GmbH

Кларитромицин (Clarithromycin)

Макролиды

Табл. п/о 250 мг, упаковки по 10 таблеток

Антимикробная активность

Кларитромицин эффективен в отношении *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophilia*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Кларитромицин обладает бактерицидным антибактериальным действием в отношении следующих микроорганизмов: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Helicobacter pylori, Campylobacter species*.

Показания к применению

Кларитромицин показан для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами. К этим заболеваниям относятся:

- инфекции нижнего отдела дыхательных путей (бронхиты, пневмония);
- инфекции верхнего отдела дыхательных путей (фарингиты, синуситы), отиты;

- инфекции кожи и мягких тканей (фолликулиты, рожистое воспаление);
- распространенные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacthum intracellulare*;
- локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*;
- кларитромицин применяется в схемах эрадикации H. pylori для снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки.

Способ применения и дозы

Для **взрослых** средняя доза для приема внутрь составляет 250 мг 2 р/сут. При необходимости можно назначать по 500 мг 2 р/сут. Длительность курса лечения — 6—14 дней.

Детям препарат назначают в дозе 7,5 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза — 500 мг. Длительность курса лечения — 7—10 дней.

Для лечения инфекций, вызванных *Mycobacterium avium* , кларитромицин назначают внутрь — по 1 г 2 р/сут. Длительность лечения может составлять 6 мес и более.

У больных с почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин, дозу препарата следует снизить в 2 раза. Максимальная длительность курса у пациентов этой группы должна составлять не более 14 дней.

Регистрационное удостоверение
№ П 014063/01-2002 от 03.06.2002

Биопарокс® (Bioparox®)

Servier (Франция)

Фюзафюнжин (Fusafungin)

Антибактериальные ЛС

Аэрозоль дозированный (400 доз).
Одна доза содержит 0,125 фюзафюнжина.

Антимикробная активность

Биопарокс, бактериостатический антибиотик местного действия, активен в отношении большинства микроорганизмов, вызывающих инфекции ВДП: *S. aureus, B. subtilis, S. mutans, S. pneumonaie, M. catarrhalis, L. monocytogenes, C. perfringes, A. pyogenes, N. asteroides, N. brasiliens, P. mulnicida, H. influenzae, C. batyricum, P. acnes, M. pneumoniae, C. albicans.*

Противовоспалительная активность

- Снижает продукцию свободных кислородных радикалов и ранних провоспалительных цитокинов (Интерлейкина 1, Фактора некроза опухоли).
- Сохраняет активность фагоцитоза.
- Уменьшает клинические проявления воспаления: отек, боль, раздражение слизистых оболочек.

Показания

- Риниты.
- Синуситы.
- Фарингиты.
- Ларингиты.
- Трахеиты.
- Бронхиты.
- Тонзиллиты, за исключением вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А.

Биопарокс не содержит ни вазоконстрикторов, ни кортикостероидов и может применяться, в том числе, для лечения беременных и кормящих женщин, а также детей старше 2,5 лет.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, детям до 2,5 лет.

Способ применения и дозы

По 4 ингаляции через рот и/или в каждый носовой ход 4—6 р/сут.

Продолжительность лечения — 7 дней.

Необходимо строго придерживаться дозировки и техники ингаляций для создания оптимальной концентрации на слизистой оболочке ВДП.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 011251 от 20.07.1999

Бифоназол (Bifonazole)

Азолы

Супп. ваг. 0,6 г
Крем 1%

Антимикробная активность

Действует фунгицидно на дерматофиты (трихофитон, микроспорум, эпидермофитон); фунгистатически — на дрожжеподобные, плесневые грибы (*A. ferrus, S. brevicaulis*); *M. fufur*. **Активен** в отношении *C. minutissimum* (МПК колеблется в диапазоне от 0,5 до 2 мг/л), грамположительных кокков, за исключением энтерококков (МПК 4—16 мг/л). Мишенью действия ЛС является эргостерин — важнейший компонент мембраны грибов. В отличие от др. имидазолов подавляет синтез эргостерина на двух этапах его образования, что приводит к структурному и функциональному повреждению цитоплазматической мембраны грибов.

Фармакокинетика

Всасывание — 0,6—0,8%, концентрации в плазме не определяются (ниже предела обнаружения — 1 нг/мл). При нанесении крема на воспаленную кожу всасывается 2—4%, концентрация в плазме — 2 нг/мл. Хорошо проникает в пораженные слои кожи. Через 6 ч после применения концентрация в коже достигает минимальной подавляющей или во много раз ее превосходит для основных грибов, вызывающих дерматомикозы: 1 мг/см^2 в верхнем слое эпидермиса (*Stratum corneum*), 5 мг/см^2 в *Stratum papillare*. $T_{1/2}$ из кожи составляет 19—32 ч (зависит от ее плотности). Продолжительность нахождения в коже для крема — 48—72 ч, для раствора — 36—48 ч.

Показания

- Микроспория, трихофития гладкой кожи и волосистой части головы, фавус, руброфития, микозы стоп и кистей, паховая эпидермофития, разноцветный лишай, эритразма.
- Поверхностный кандидоз кожи, кандидоз ногтевых валиков, ногтей, гениталий, межпальцевая опрелость, гипергидроз стоп.
- Онихомикоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. на цетилстеариновый спирт и ланолин).

Предостережения

Во время лечения следует:

- избегать попадания в глаза;
- при отсутствии или недостаточной эффективности дополнительно обследовать пациента (состояние иммунитета, крови, эндокринной системы, микроциркуляции области поражения) и скорректировать лечение в соответствии с результатами обследования.

Применение у грудных детей возможно только под контролем врача.

В первые 3 мес беременности применяют только по строгим показаниям. Результат лечения онихомикозов зависит от тщательного удаления поврежденной части ногтя. Повторное использование прилагаемых пластырей после контакта с кремом невозможно, его следует заменить другим водонепроницаемым пластырем, предварительно соответствующим образом разрезанным.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- грудного возраста;
- при беременности (I триместр).

Побочные эффекты

- Гиперемия и раздражение кожи, чувство жжения; местные реакции по краям или на ложе ногтя (раздражение, гиперемия кожи, мацерация, шелушение, контактный дерматит.
- Аллергические реакции.

Способ применения и дозы

Наружно.

При поражении грибами гладкой кожи кистей, стоп, крупных складок длительность лечения зависит от возбудителя, размера и локализации поражения.

Продолжительность лечения при мико-

зах стоп и межпальцевых промежутков стопы — 3 нед; микозах тела, кистей и в складках кожи — 2—3 нед; разноцветном лишае, эритразме — 2 нед; поверхностных кандидозах кожи — 2—4 нед, при микозах волосистой части головы — 4 нед.

Курс лечения зависит от характера заболевания и составляет 2—5 нед, при гипергидрозе стоп используют присыпку — 2—3 нед. После ликвидации клинических проявлений микоза лечение продолжают 10—15 дней, применяя крем, раствор или присыпку 1 р/сут для профилактики рецидива.

Мазь или крем применяется для удаления ногтя при онихомикозах с одновременным противогрибковым действием. Ногти пальцев рук или ног после нанесения на них мази или крема следует закрыть пластырем и повязкой на 24 ч. Повязку необходимо менять каждый день; при этом после снятия повязки палец руки или ноги следует опустить в теплую воду на 10 мин. После этого размягченная инфицированная ткань ногтя удаляется с помощью скребка. Затем обработанный ноготь высушивается, на него снова наносится крем и покрывается готовым к использованию пластырем. Лечение продолжают до тех пор, пока ложе ногтя не станет гладким и не будет удалена вся его размягченная часть (примерно 7—14 дней, в зависимости от величины пораженного участка и толщины ногтя). Мазь или крем оказывает действие только на больную часть ногтя. Если возникает раздражение, то кожу вокруг ногтя следует смазать цинковой пастой. Для лечения маленьких ногтей пластырь следует разрезать пополам. После того, как ноготь будет удален, следует проводить терапию пастой. Хотя клинически воспалительные явления на фоне лечения разрешаются быстро (зуд кожи в очагах поражения исчезает к 5 дню, воспалительные явления — к 12—13 дню, шелушение — к 13—14 дню лечения), необходимо продолжать лечение не менее 3—4 нед, чтобы гарантировать санацию очагов инфекции.

Синонимы

Бифосин (Россия), Бифоспор (Россия), *Микоспор (Германия)*

Валацикловир
Valaciclovir

Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой

Табл. 500 мг

Антивирусная активность

После фосфорилирования с образованием активного трифосфата конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, блокирует синтез ДНК и репликацию вирусов.

Активен в отношении вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, вируса Варицеллы Зостер, цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барра, человеческого вируса герпеса 6 типа.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается**, превращается в ацикловир и валин. **Биодоступность** (в пересчете на ацикловир) при приеме 1000 мг составляет 54%, не снижается под влиянием пищи. $\mathbf{C_{max}}$ ацикловира (3,3—5,7 мкг/мл) после однократного приема (500—1000 мг) валацикловира достигается через 1,5 часа. C_{max} валацикловира в плазме крови составляет лишь 4% от уровня ацикловира и определяется через 45—60 мин после приема; через 3 ч валацикловир из плазмы исчезает. **Связь с белками** плазмы валацикловира низкая — 15%. $T_{1/2}$ ацикловира после однократного и повторного приема валацикловира — 3 ч. Менее 1% введенной дозы обнаруживается в моче. **Выводится** в виде ацикловира и его метаболита — 9-карбоксиметилгуанина.

Показания

Опоясывающий герпес, инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусом простого герпеса (в т.ч. впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес); профилактика рецидива простого герпеса.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к ацикловиру).

Предостережения
У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция дозы. У пожилых людей следует поддерживать адекватную гидратацию.

Побочные эффекты
Головная боль, тошнота. Возможна почечная недостаточность, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения (при длительном приеме в дозе 8 г/сутки на фоне иммунодефицита).

Способ применения и дозы
Внутрь взрослым при опоясывающем герпесе — по 1000 мг 3 р/сут (7 дней), простом герпесе — по 500 мг 2 р/сут; при рецидивах — в течение 5 дней. При первом эпизоде с тяжелым течением длительность лечения может быть увеличена до 10 дней.

Передозировка
Возможно удаление с помощью гемодиализа.

Синонимы
Валтрекс (Великобритания)

Ванкомицин (Vancomycin)

Гликопептиды

Пор. д/ин. 0,5 и 1 г

Антимикробная активность
Ванкомицин проявляет активность в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе резистентных к другим антибиотикам. Более активен in vitro, чем тейкопланин, в отношении коагулазонегативных стафилококков и уступает в отношении S. aureus, стрептококков и энтерококков. Резистентность стафилококков к ванкомицину развивается медленнее, чем к тейкопланину. Для энтерококков характерно более быстрое развитие резистентности к ванкомицину: в настоящее время в отделениях интенсивной терапии в США частота ванкомицинрезистентных штаммов E. faecium достигает 20% и более. В Европе уровень резистентности энтерококков к ванкомицину существенно меньше (1—5%), в России достоверных данных о резистентных к ванкомицину энтерококков в настоящее время нет.

Фармакокинетика
Не всасывается при приеме внутрь. Максимальные концентрации в крови после в/в инфузии составляют 25—40 мг/л; в крови препарат на 55% связывается с белками плазмы. Ванкомицин **проникает** в различные органы и ткани организма, но в некоторые — плохо (терапевтические концентрации не достигаются): СМЖ, клапаны сердца. **Период полувыведения** составляет 6—8 ч, выводится исключительно почками в неизмененном виде. Не удаляется при гемодиализе. Диапазон терапевтических концентраций ванкомицина в крови: максимальные (через 0,5 ч) — 20—50 мг/л, минимальные (перед очередным введением) — 5—10 мг/л;

Показания
Этиотропная терапия:
- Инфекции любой локализации, вызванные метициллинрезистентными стафилококками (S. aureus, коагулазонегативные стафилококки).
- Стафилококковые инфекции при аллергии к пенициллинам и цефалоспоринам.
- Инфекции любой локализации, вызванные E. faecium.
- Инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами E. faecalis.
- Тяжелые инфекции, вызванные C. jeikeium, B. cereus, F. meningosepticum.
- Инфекционный эндокардит, вызванный S. viridans или S. bovis (при аллергии к бета-лактамам), E. faecalis (в комбинации с гентамицином).
- Менингит, вызванный пенициллинрезистентными пневмококками.
- Антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная C. difficile (псевдомембранозный колит).

- В качестве средства предоперационной профилактики раневой инфекции при ортопедических и кардиохирургических операциях в учреждениях с высокой частотой выявления метициллинрезистентных стафилококков или при аллергии к бета-лактамам.

Эмпирическая терапия:
- Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или после протезирования (в сочетании с гентамицином).
- Катетер-ассоциированный сепсис.
- Посттравматический или послеоперационный гнойный менингит (в сочетании с цефалоспоринами III поколения).
- Перитонит при перитонеальном диализе.
- Фебрильная нейтропения (на втором этапе при неэффективности стартовой терапии).

Противопоказания
- Гиперчувствительность к препарату

Предостережения
- В период лечения следует контролировать диурез, креатинин в крови, слух и вестибулярную функцию.
- Внутривенное введение следует осуществлять в виде медленной (в течение 1 ч или более) инфузии. В случае развития осложнений при в/в введении (гиперемия, тахикардия, гипотония) последующие введения ванкомицина следует проводить "под прикрытием" H_1-блокаторов (антигистаминных средств); возможно также уменьшение разовой дозы за счет увеличения кратности дозирования (по 0,5 г с интервалом 6 ч).

  С осторожностью назначают:
- беременным и кормящим женщинам;
- пациентам пожилого возраста (коррекция дозы);
- пациентам со сниженной функцией почек (коррекция дозы);
- при заболеваниях почек в анамнезе;
- в сочетании с аминогликозидами, полимиксином, амфотерицином В, циклоспорином, петлевыми диуретиками.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Несовместимость в инфузионных растворах
Глюкокортикоиды	Несовместимость в инфузионных растворах
Амфотерицин В	ОПН, снижение слуха
Бензилпенициллин калиевая соль	Несовместимость в инфузионных растворах
Гепарин	Несовместимость в инфузионных растворах
Полимиксин В	ОПН
Этакриновая кислота	Глухота, вестибулярные расстройства, ОПН

Побочные эффекты
Частота побочных реакций при применении ванкомицина составляет от 5 до 40% и зависит от степени очистки препарата (лучше переносится ванкомицин, подвергнутый хроматографической очистке), тяжести пациента и адекватности контроля со стороны врача за режимом дозирования и возможными осложнениями.
- **Почки**: анурия, повышение мочевины и креатинина в крови.
- **ЦНС**: нарушение слуха и вестибулярные расстройства (обратимое снижение слуха, реже — необратимая глухота), нарушения координации; головокружение, головная боль.
- **Аллергические реакции**: сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).
- **Изменения лабораторных показателей**: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы.
- **Реакции при в/в введении**: покраснение лица и верхней части туловища, кожный зуд, боль за грудиной и тахикардия, иногда — гипотензия; боль и флебиты в месте введения.

Способ применения и дозы
В/в — по 1 г 2 р/сут; при плохой переносимости возможно назначение по 0,5 г 4 р/сут. Перед в/в введением препарат разводится в 200—250 мл 5% глюкозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Продолжительность инфузии составляет не менее 1 ч.

С целью интраоперационной профилактики — 1 г за 60 мин до вмешательства.

Внутрь — по 0,25 г 2 р/сут (только антибиотик-ассоциированная диарея).

Максимальная разовая доза: 1 г

Максимальная суточная доза: 2 г

Средняя суточная доза у детей: 40—60 мг/кг.

Синонимы

Ванколед (США), Ванкоцин (Германия), Ванмиксан (Франция), *Эдицин (Словения)*

Ганцикловир (Ganciclovir)

Средства, селективно активируемые вирусной тимидинкиназой

Капс. 0,25 г
Пор. лиоф. д/ин. 0,5 г

Антимикробная активность

Активен в отношении цитомегаловируса, вируса *Herpes simplex* типа 1 и 2, вируса Эпштейна—Барра, вируса *Varicella zoster* и вируса гепатита В.

Под влиянием кодируемого вирусом фермента ганцикловир быстро фосфорилируется в форму монофосфата, а затем под действием клеточных киназ последовательно превращается в дифосфат и трифосфат. Действуя как субстрат и встраиваясь в ДНК, ганцикловира трифосфат конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу, что приводит к подавлению синтеза ДНК за счет ингибирования элогнации цепи ДНК.

Подавляет вирусную ДНК-полимеразу активнее, чем клеточную полимеразу. При снижении концентрации ганцикловира трифосфата, элогнация цепи ДНК возобновляется.

Фармакокинетика

После приема внутрь **всасывается** медленно и неполно. **Биодоступность** после приема натощак — 5%, во время еды — 6—9%. Максимальные концентрации в плазме при приеме внутрь натощак достигаются через 1,8 ч, при приеме с пищей — через 3 ч, и составляют при дозе 3 г/сут — 1—1,2 мг/л; при в/в введении 5 мг/кг/сут в течение 1 ч максимальные концентрации равны — 8,3—9 мг/л.

Связывается с белками плазмы — 1—2%, **объем распределения** — 0,74 л/кг. **Распределяется** во всех тканях организма. Проходит через ГЭБ (содержание в спинномозговой жидкости составляет от 7 до 67%), плаценту, проникает внутрь глазного яблока.

Практически **не метаболизируется**. **Выводится** почти 100% в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При в/в введении $T_{1/2}$ у взрослых — 2,5—3,6 ч; при КК 20—50 мл/мин — 9—30 ч; $T_{1/2}$ у новорожденных — 2,4 ч. После приема внутрь $T_{1/2}$ — 3,1—5,5 ч; при КК 10—50 мл/мин — 15,7—18,2 ч.

После проведения гемодиализа (в течение 4 ч) концентрация в плазме уменьшается на 50%.

Показания

- Цитомегаловирусные инфекции (ретинит, колит, эзофагит, пневмония, полирадикулопатия и др.) у лиц с ослабленным иммунитетом (лечение и профилактика) — при СПИДе, иммунодепрессивной терапии (в т.ч. после операций трансплантации органов), химиотерапии злокачественных новообразований.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Врожденная или неонатальная цитомегаловирусная инфекция.
- Тяжелое угнетение костно-мозгового кроветворения (нейтропения — менее 500/мкл, тромбоцитопения — менее 25000/мкл).
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (младше 12 лет).

Предостережения

До начала проведения терапии необходимо получить лабораторное подтверждение диагноза цитомегаловирусной инфекции.

Во время лечения следует:

- учитывать, что нейтропения обычно развивается на 1—2 нед от начала лечения (до введения общей дозы 200 мг/кг), количество нейтрофилов нормализуется обычно в течение 2—5 дней после отмены или снижения дозы (пациенты с количеством тромбоцитов ниже 100000/мкл или пациенты с ятрогенной иммунодепрессией относятся к группе риска по развитию тромбоцитопении);
- при развитии тяжелой нейтропении (число нейтрофилов меньше 500/мкл) и/или тромбоцитопении (число тромбоцитов меньше 25000/мкл) прекратить лечение до появления признаков нормализации кроветворения;
- контролировать картину периферической крови каждые 2 нед; у пациентов, у которых ранее при лечении ганцикловиром или другими аналогами нуклеозидов отмечалась лейкопения, или у которых в начале лечения количество нейтрофилов было меньше 1000/мкл, — не реже 1 раза в неделю;
- проводить офтальмологические исследования 1 раз в неделю в начале лечения и каждые 4 нед в период поддерживающей терапии; частота исследования может варьировать в зависимости от распространенности болезни, активности процесса и близости поражения к желтому пятну и диску зрительного нерва;
- учитывать, что в/в капельное введение должно сопровождаться соответствующей водной нагрузкой (клиренс зависит от интенсивности диуреза), не рекомендуется быстрое струйное в/в введение ЛС, т.к. возможно повышение токсичности;
- использовать эффективные методы контрацепции мужчинам и женщинам вследствие высокой токсичности и мутагенной активности (мужчинам также рекомендуют применять барьерные методы контрацепции в течение 90 дней после окончания лечения);
- учитывать, что нейтропенический и тромбоцитопенический эффекты могут приводить к увеличению частоты микробных инфекций полости рта, кровоточивости десен, замедлению процесса регенерации (необходимо уделять должное внимание гигиене полости рта).

Инфузионный раствор, содержащий ганцикловир, должен быть использован в течение 24 ч после разведения, раствор для инфузий следует хранить в холодильнике.

При работе с ЛС следует избегать попадания его на кожу и слизистые оболочки.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при миелодепрессии (в т.ч. в на фоне сопутствующей лучевой и/или химиотерапии);
- хронической почечной недостаточности;
- пожилого возраста.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Нефротоксические ЛС	Повышение риска нарушения функции почек
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Снижение клиренса ганцикловира и увеличение его $T_{1/2}$
Дапсон, пентамидин, фторцитозин, винкристин, винбластин, адриамицин, амфотерицин В, циклоспорин, триметоприм и его комбинации с сульфаниламидами	Повышение токсичности ганцикловира
Диданозин	Увеличение риска возникновения токсических эффектов диданозина
Зидовудин	Увеличение риска развития нейтропении
Имипенем/циластатин	Увеличение риска развития генерализованных судорог

При применении лучевой терапии возможно усиление миелодепрессивного действия.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** отрыжка, эзофагит, тошнота, рвота, сухость во рту, анорексия, афтозный стоматит, диарея, метеоризм, гастралгия, недержание кала, гепатит (желтуха, повышение активности и щелочной фосфатазы), кровотечения из ЖКТ, боль в животе, панкреатит.

- **Аллергические реакции —** зуд, макулопапулезная сыпь, крапивница, озноб, эозинофилия, гипертермия.
- **ЦНС —** навязчивые состояния, "кошмарные" сновидения, атаксия, кома, спутанность сознания, бессонница, нейропатия, расстройство мышления, головокружение, головная боль, мигрень, тревожность, лабильность настроения, нервозность, парестезии, гиперкинезии, психоз, эпилептические припадки.
- **ССС —** аритмии, лабильность АД, тромбофлебит глубоких вен, вазодилатация.
- **Органы чувств —** нарушение зрения, при введении в стекловидное тело — бактериальный эндофтальмит, легкое рубцевание конъюнктивы, ощущение инородного тела в глазу, отслоение сетчатки у пациентов со СПИДом с цитомегаловирусным ретинитом, инъецированность сосудов склеры или субконъюнктивальное кровоизлияние, боли в глазах и ушах, амблиопия, слепота, конъюнктивит, извращение вкуса, снижение слуха.
- **Мочевыделительная система —** гематурия, отеки, учащение мочеиспускания, нарушение функции почек (гиперкреатининемия, повышение содержания мочевины), снижение либидо; в высоких дозах — необратимое подавление сперматогенеза у мужчин и фертильности у женщин.
- **Система кроветворения —** нейтропения и гранулоцитопения, тромбоцитопения; реже — анемия, панцитопения, спленомегалия.
- **Опорно-двигательный аппарат** — миастения, миалгия, артралгия, оссалгия, судороги в икроножных мышцах, боль в пояснице, тремор.
- **Местные реакции** — болезненность по ходу вены, флебит.
- **Другие реакции —** присоединение инфекций, флегмона, акне, боль в грудной клетке, гипогликемия, алопеция, уменьшение массы тела, диспноэ, канцерогенность.

Способ применения и дозы

В/в, 5 мг/кг с постоянной скоростью в течение 1 ч. Правила приготовления и введения инфузионного раствора: из флакона набирают рассчитанную дозу ЛС и добавляют к 100 мл базового инфузионного раствора (физиологический раствор, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера, Рингер-лактатный раствор). Вводят в течение 1 ч в крупные вены, не рекомендуют применение раствора с концентрацией более 10 мг/мл.

Продолжительность лечения при цитомегаловирусных инфекциях составляет 14—21 дней.

У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция режима дозирования в зависимости от концентрации креатинина. При в/в введении следующая схема дозирования:

Концентрация креатинина, мкмоль/л	Доза, мг/кг	Кратность введения
125—225	по 2,5	через 12 ч
225—398	2,5	через 24 ч
больше 398	по 1,25	через 24 ч

При приеме внутрь необходима следующая схема применения ганцикловира в зависимости от значений клиренса креатинина:

Клиренс креатинина, мл/мин	Суточная доза, г/сут
не менее 70	3
50—69	1,5 мг/кг
25—49	1
10—24	0,5
меньше 10	0,5 г (3 р/нед)

Показатели концентрации креатинина или КК определяют каждые 2 нед.

Передозировка

Симптомы: обратимая нейтропения.

Лечение: гемодиализ, колониестимулирующие факторы.

Синонимы

Цимевен (Великобритания)

Гексикон® (Hexicon)

ОАО "Нижфарм" (Россия)

Хлоргексидин (Chlorhexidin)

Противомикробные и противопротозойные ЛС

Суппозитории вагинальные 0,016 г

Антимикробная активность

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе *Treponema spp., Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas spp.*, а также атипичной флоры (хламидий, гарднерелл, уреаплазм, вируса простого герпеса). Сохраняет активность (хотя и несколько пониженную) в присутствии крови, гноя.

Фармакокинетика

Практически не всасывается из ЖКТ.

Показания

- Профилактика венерических заболеваний (сифилис, гонорея, трихомониаз).
- Лечение кольпитов, в том числе трихомонадной этиологии.
- Лечение эрозий шейки матки.
- Лечение зуда вульвы.

Противопоказания

- Индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

Взаимодействия

Фармацевтически несовместим с мылом, щелочами и др. анионными соединениями (коллоиды, гуммиарабик, карбоксиметилцеллюлоза).

Совместим с препаратами, содержащими катионную группу (бензалкония хлорид, цетримония бромид).

Повышает чувствительность бактерий к хлорамфениколу, канамицина сульфату, неомицина сульфату, цефалоспоринам.

Побочные эффекты

Как правило, Гексикон® переносится хорошо. Очень редко возможно возникновение аллергических реакций, зуда.

Передозировка

Препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому риск отравления при случайном приеме внутрь минимальный.

При пероральном приеме Гексикона® необходимо промыть желудок и при необходимости провести симптоматическую терапию.

Способ применения и дозы

Применяют интравагинально. Перед применением суппозиторий освобождают от контурной упаковки.

Для лечения: по 1 суппозиторию 3—4 р/сут, в течение 7—20 дней в зависимости от характера заболевания.

Для профилактики венерических заболеваний: 1 суппозиторий не позднее 2 ч после незащищенного полового акта.

Срок годности

2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 25^0С.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Регистрационное удостоверение
№ 0019 от 01/01-2002.

Гентамицин (Gentamicin)

Аминогликозиды

Р-рд/ин. 10 мг; 20 мг; 40 мг; 80 мг; 120 мг
Пор. лиоф. д/ин. 80 мг
Р-р д/внутривен. 4%
Капли глазн. 0,3%
Мазь 0,1%
Азрозоль наружн. 0,1%
Губка д/местн. 0,125 г; 62,5 мг

Антимикробная активность

Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. **Высокоактивен** (МПК менее 4 мг/л) в отношении грамотрицательных микроорганизмов — *Proteus spp.* (в т.ч. индолположительные и индолотрицательные штаммы), *E. coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp.*; грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus spp.* (пенициллин- и метициллинрезистентные); **менее активен** МПК 4—8 мг/л в отношении *Serratia spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp.* (в т.ч. *P. aeruginosa*), *Acinetobacter spp., Citrobacter spp., Providencia spp.*

Резистентны (МПК более 8 мг/л) — *N. meningitidis, T. pallidum, Streptococcus spp.* (включая *S. pneumoniae* и штаммы группы D), *Clostridium spp., E. faecalis, P. rettgeri, B. cepacia.* Все анаэробные бактерии природно устойчивы к гентамицину. В комбинации с пенициллинами (в т.ч. с бензилпенициллином, ампициллином, карбенициллином, оксациллином), действующими на синтез клеточной стенки микроорганизмов, проявляет активность в отношении *E. faecalis*, некоторых штаммов стрептококков группы D, *E. faecium, S. durans.* Резистентность микроорганизмов к гентамицину развивается медленно, однако штаммы, устойчивые к неомицину и канамицину, устойчивы также и к гентамицину (перекрестная устойчивость). Энтеробактерии и *P. aeruginosa*, устойчивые к гентамицину, могут сохранять чувствительность к амикацину и нетилмицину, в меньшей степени — к тобрамицину. Штаммы *S. aureus* и других стафилококков, устойчивые к гентамицину, будут также устойчивы к другим аминогликозидам. Не действует на грибы, вирусы, простейшие. Связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и информационной РНК, при этом происходит ошибочное считывание РНК и образование нефункциональных белков; полирибосомы расщепляются и теряют способность синтезировать белок (бактериостаз).

Фармакокинетика

После приема внутрь плохо **всасывается** из ЖКТ. После в/м введения всасывается быстро и полностью. C_{max} достигается после в/м введения через 0,5—1,5 ч; величина C_{max} после в/м или в/в введения 1,5 мг/кг составляет 6 мг/л. Связь с белками — низкая (0—10%). Обнаруживается в терапевтических концентрациях в ткани почек, легких, в плевральной, перикардиальной, синовиальной, перитонеальной, асцитической и лимфатической жидкостей, моче, в отделяемом ран, гное, грануляциях. Низкие концентрации отмечаются в желчи, грудном молоке, водянистой влаге глаза, бронхиальном секрете, мокроте и СМЖ. После в/м и в/в введения гентамицин плохо проникает через ГЭБ, при менингите концентрация в СМЖ увеличивается (до 4—5 мгк/мл при в/в введении в дозе 6 мг/кг). У новорожденных достигаются более высокие концентрации в СМЖ, чем у взрослых.

Не подвергается **метаболизму**. $T_{1/2}$ в крови у взрослых — 2—4 ч, у детей в возрасте от 1 нед до 6 мес — 3—3,5 ч, у новорожденных и недоношенных детей с массой тела более 2 кг — 5,5 ч, с массой тела менее 1,5 кг — 11,5 ч. **Выводится** почками в неизменном виде. У пациентов с нормальной величиной клубочковой фильтрации за первые сутки выводится 70%, при этом в моче создаются концентрации более 100 мг/л; у пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией выведение значительно снижается. Накапливается в корковом слое почек, где обнаруживается в высоких концентрациях в течение 10 дней и более после окончания лечения. В низких концентрациях (< 0,5 г/л) может обнаруживаться в почках в течение 100 ч и более, что возможно является одной из причин его нефротоксичности. Накопление и длительное выведение гентамицина из ткани почек рассматривается как благоприятный фактор в лечении пиелонефрита, однако одновременно это способствует и проявлению его нефротоксичности. Выводится при гемодиализе — через каждые 4—6 ч концентрация уменьшается на 50%. Перитонеальный диализ менее эффективен — за

48—72 ч выводится лишь 25% дозы. При повторных введениях **кумулирует**, главным образом, в лимфатическом пространстве внутреннего уха и в проксимальных отделах почечных канальцев.

При наружном применении практически не всасывается. С больших участков поверхности кожи, поврежденной (рана, ожог) или покрытой грануляционной тканью, всасывание происходит быстро. При использовании крема всасывается быстрее, чем при использовании мази.

Показания

Обычно применяется в комбинации с другими антибиотиками. В виде монотерапии может назначаться только при инфекциях мочевыводящих путей. В последние годы значение гентамицина уменьшилось из-за резистентных госпитальных штаммов бактерий.

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой:

- Урогенитальные инфекции — пиелонефрит, эндометрит.
- Остеомиелит.
- Абдоминальные инфекции (перитонит, пельвиоперитонит) — в сочетании с бета-лактамами или линкозамидами.
- Инфекции ЦНС (менингит и др.).
- Сепсис (в сочетании с бета-лактамами).
- Раневая инфекция, ожоговая инфекция (в сочетании с бета-лактамами или линкозамидами).
- Бактериальные инфекции глаз, вызванные чувствительной микрофлорой — блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, мейбомит.
- Инфекционный эндокардит, вызванный стафилококками (в сочетании с оксациллином или ванкомицином) или энтерококками (в сочетании с ампициллином или ванкомицином).
- Туляремия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Неврит слухового нерва.
- Почечная недостаточность с азотемией и уремией.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует:

- определять концентрацию ЛС в сыворотке крови (для предупреждения назначения низких неэффективных доз или высоких токсических), проводить контроль КК, особенно у лиц пожилого возраста;
- пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей принимать повышенное количество жидкости;
- учитывать, что на фоне лечения могут развиться резистентные микроорганизмы, в подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии;
- учитывать вероятность развития нефротоксичности, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени;
- знать, что содержащийся в ампулах натрия бисульфит может обуславливать развитие у пациентов аллергических осложнений (вплоть до анафилактических реакций), особенно у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом;
- при нанесении в течение длительного времени на больших поверхностях кожи учитывать возможность резорбтивного действия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью;
- учитывать возможность местного применения глазных форм выпуска у беременных и женщин в период грудного вскармливания.

При наличии жизненных показаний гентамицин может быть использован у беременных и кормящих женщин при системном применении.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при миастении;
- паркинсонизме;
- ботулизме.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Курареподобные ЛС	Увеличение миорелаксирующего действия
"Петлевые" диуретики	Усиление ото- и нефротоксичности (снижение канальцевой секреции гентамицина)
ЛС группы пенициллинов (ампициллин, бензилпенициллин)	Усиление активности против энтерококков
Ампициллин, амфотерицин В	Фармацевтически не совместимы
Бензилпенициллин, гепарин, карбенициллин, клоксациллин	Нельзя смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами
Полимиксин, цисплатин и другие ото- и нефротоксичные средства	Усиление токсического действия

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, лихорадка, отек Квинке, эозинофилия.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.
- **Система кроветворения —** анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.
- **ЦНС —** подергивание мышц, парестезии, ощущение онемения, судорожные припадки, головная боль, сонливость, у детей — психоз.
- **Органы чувств —** ототоксичность — шум в ушах, снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, необратимая глухота.
- **Мочевыделительная система —** нефротоксичность — олигурия, протеинурия, микрогематурия, почечная недостаточность, тубулярный некроз.
- **Другие реакции —** лихорадка, развитие суперинфекции; у детей — гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия.
- **При местном применении —** местные аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, чувство жжения); редко генерализованные (лихорадка, отек Квинке, эозинофилия); при всасывании с обширных поверхностей возможно развитие системных эффектов.

Способ применения и дозы

Парентерально. В/м и в/в капельно, в течение 1,5—2 ч в растворе 0,9% натрия хлорида или 5% глюкозы, вводимый объем — 50—300 мл; у детей объем вводимой жидкости должен быть меньшим (концентрация не должна превышать 1 мг/мл = 0,1%).

Наружно. Мазь применяют при поражениях кожи на фоне экземы или псориаза, а крем — при первичных инфекциях влажной кожи или вторичных инфекциях жирной кожи. При необходимости накладывают повязку.

Местно: капли обычно применяют днем, мазь — перед сном.

При отеках, асците, ожирении дозу рассчитывают по идеальному или "сухому" весу.

При нарушении функции почек и проведении гемодиализа рекомендуемые дозы после сеанса взрослым — 1—1,7 мг/кг (в зависимости от тяжести инфекции), детям — 2—2,5 мг/кг.

Передозировка

Симптомы: снижение нервномышечной проводимости (остановка дыхания).

Лечение: взрослым в/в вводят антихолинэстеразные ЛС (прозерин), а также ЛС кальция (кальция хлорид 10% 5—10 мл, кальция глюконат 10% 5—10 мл). Перед введением прозерина предварительно в/в вводят атропин в дозе 0,5—0,7 мг, ожидают учащения пульса и через 1,5—2 мин вводят в/в 1,5 мг (3 мл 0,05% раствора) прозерина. Если эффект этой дозы оказался недостаточным, вводят повторно такую же дозу прозерина (при появлении брадикардии делают дополнительную инъекцию атропина). Детям вводят ЛС кальция. В тяжелых случаях угнетения дыхания необходима вспомогательная или искусственная вентиляция легких. Может выводится с помощью гемодиализа (более эффективен) и перитонеального диализа.

Синонимы

Гентамицин-Ферейн, Гентацикол (Россия), Гентамицин-М.Дж (Индия), Гентамицин-К (Словения), Гентамицин сульфат-Дарница (Украина)

Гризеофульвин (Griseofulvin)

Противогрибковые ЛС разных групп

Сусп. орал.
Табл. 0,125 г
Линим. 2,5%

Антимикробная активность

Активен в отношении грибов рода *Trichophyton, Microsporum, Eiydermophyton Achorionum.* Вызывает нарушение структуры митотического веретена и синтеза клеточной стенки у хитинсодержащих грибов, подавляет деление грибковых клеток в метафазе и синтез белка из-за нарушения связи с матричной РНК. Накапливается в клетках кожи, волос и ногтей, являющихся предшественниками кератина, делая кератин устойчивым к грибковой инвазии.

Фармакокинетика

Всасывание из ЖКТ хорошее: микрокристаллическая форма — 25—70%, ультрамикрокристаллическая форма — почти 100%. Прием жирной пищи повышает всасывание. Максимальные концентрации в крови после приема внутрь достигаются через 4—5 ч. **Связывается** с белками плазмы 80%. Избирательно **накапливается** в роговом слое кожи и ее придатках, а также в печени, жировой клетчатке, скелетной мускулатуре. Незначительное количество распределяется в жидкостях и тканях организма. Проникает через плаценту.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов (6-метилгризеофульвина и глюкуронидного производного). $T_{1/2}$ в крови — 24 ч. **Выводится** почками (в т.ч. 1% — в неизмененном виде) и через кишечник (36% в неизмененном виде).

Показания

- Микозы кожи, волос и ногтей (фавус, трихофития, микроспория волосистой части головы, микроспория гладкой кожи, дерматомикоз бороды и усов).
- Эпидермофития гладкой кожи, паховая эпидермофития.
- Онихомикоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Порфирия.
- Системная красная волчанка.
- Волчаночноподобный синдром.
- Системные заболевания крови, лейкопения.
- Органические заболевания печени и почек.
- Печеночная недостаточность.
- Злокачественные новообразования.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 2 лет — эффективность и безопасность применения не изучены).

Предостережения

Во время лечения следует:

- использовать эффективные негормональные методы контрацепции вследствие отрицательного влияния на репродуктивную функцию (как у мужчин, так и у женщин);
- воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторный реакций;
- учитывать, что гризеофульвин не применяют для лечения инфекций легкой степени тяжести, при которых достаточно назначение только противогрибковых средств для наружно применения.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого типа действия, пероральные контрацептивы	Снижение активности антикоагулянтов непрямого типа действия, пероральных контрацептивов вследствие индукции микросомальных ферментов печени.
Барбитураты	Уменьшение активности гризеофульвина
Этанол	Усиление действия этанола

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, гастралгия, кандидозный стоматит, гепатит.
- **Аллергические реакции —** крапивница, кожная сыпь, зуд, отек Квинке, фотосенсибилизация, волчаночноподобный синдром, мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
- **ЦНС —** головная боль, головокружение, слабость, усталость, бессонница, периферическая нейропатия, нарушения координации, дезориентация, парестезии конечностей, спутанность сознания.
- **Система кроветворения —** гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или после еды.

Наружно линимент наносят тонким слоем на очаги поражения.

Продолжительность лечения при тяжелых микозах составляет до 12 мес. Курс лечения при поражении кожи тела — 2—4 нед, волосистой части головы — 4—6 нед, стоп — 4—8 нед, пальцев рук — не менее 4 мес, пальцев ног — не менее 6 мес. Высшая суточная доза — 1 г.

Синонимы

Гризеофульвин-форте (Россия)

Джозамицин (Josamycin)

Макролиды

Относится к природным 16-членным макролидам.

Табл. п.о. 500 мг

Сусп. орал. 150 мг/5 мл

Сусп. орал. форте 300 мг/5 мл

Антимикробная активность

Имеет широкий спектр действия, включающий грамположительные аэробные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, кроме MRSA; *Streptococcus spp., S. pneumoniae, B. anthracis, C. diphtheriae*); грамотрицательные микроорганизмы (*N. gonorrhoeae, H. influenzae, B. pertussis, Legionella spp.*), *Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Treponema spp., Rickettsia spp.*, некоторые анаэробы (клостридии, пептострептококки). Не действует на энтеробактерии и *P. aeruginosa.* Проникает внутрь микробной клетки, где обратимо связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны и препятствует фиксации транспортной РНК, блокируя транслокацию пептидов из А-центра (акцепторного центра) в Р-центр (донорский центр), останавливает синтез белка.

Фармакокинетика

Быстро и полностью **всасывается** из ЖКТ (прием пищи не влияет на биодоступность). Время достижения C_{max} — 1—4 ч, которая составляет при однократной дозе 400 мг — 0,33 мг/л, 500 мг — 0,67—0,71 мл/л, 1000 мг — 2,4 мг/л, 1250 мг — 2,08±1,13 мг/л, 2000 мг — 5,79±2.47 мг/л.

Связывается с белками плазмы — 15%. Хорошо растворяется в жирах и мало ионизируется при обычных значениях pH крови и тканевых жидкостей. Хорошо проникает в ткани и органы, особенно в легкие, кожу, костную ткань, слюну, мокроту. Проникает внутрь клеток макроорганизма. Проходит плацентарный барьер, секретируется в грудное молоко. Концентрация в мокроте превышает концентрацию в плазме крови в 8—9 раз. Накапливается в костной ткани. **Метаболизируется** печенью с образованием 3 неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ в крови — 4 ч, увеличивается при циррозе печени. **Выводится** в основном с желчью и мочой (менее 20%).

Показания

- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительной микрофлорой: ангина, фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит, бронхит, пневмония.
- Стоматологические инфекции: гингивит, пародонтит.
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Уретрит.
- Инфекции, передаваемые половым путем: гонорея, хламидиоз.

- Инфекции глаз: дакриоцистит, блефарит.
- Другие инфекции: дифтерия, скарлатина, коклюш, орнитоз, дизентерия, сибирская язва, рожа, лимфангит, лимфаденит.

Противопоказания
- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим макролидам).
- Печеночная недостаточность.

Предостережения

Во время лечения следует:
- мониторировать ЭКГ, особенно у пациентов, одновременно получающих дигоксин, функции почек и печени;
- пациентам сахарным диабетом учитывать, что 5 мл суспензии содержат 3,25 г глюкозы.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при беременности;
- кормлении грудью;
- пожилого возраста.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Гормональные контрацептивы	Ослабление эффекта гормональных контрацептивов
Астемизол, терфенадин, пенициллины, цефалоспорины	Фармацевтическая несовместимость
Дигоксин, бромокриптин, мидазолам, триазолам	Повышение концентрации в плазме дигоксина, бромокриптина, мидазолама, триазолама
Дизопирамид	Снижение метаболизма дизопирамида
Карбамазепин	Увеличение $T_{1/2}$ карбамазепина
Теофиллин	Замедление выведения теофиллина, усиление выраженности побочных эффектов
Циклоспорин	Повышение концентрации циклоспорина и риска развития нефротоксичности

Побочные эффекты
- **Аллергические реакции —** сыпь, крапивница.
- **ЖКТ —** анорексия, обложенность языка, тошнота, изжога, рвота, метеоризм, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, холестатический гепатит, псевдомембранозный энтероколит, дисбактериоз.
- **Другие реакции —** кандидоз, гиповитаминоз, снижение слуха, отек стоп, очень редко — лихорадка, общее недомогание.

Способ применения и дозы
Внутрь, между приемами пищи. Таблетки не разжевывают, запивая небольшим количеством воды, суспензию необходимо встряхивать перед употреблением.

Передозировка
Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов.

Лечение: отмена ЛС. Симптоматическая терапия.

Синонимы

Вильпрафен (Германия)

Диданозин (Didanosine)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Капс. 0,125 г; 0,2 г; 0,4 г
Табл. жеват. или д/суспо. орал. 0,1 г; 0,15 г; 0,2 г; 25 мг; 50 мг
Пор. д/р-ра орал. (для детей)

Антимикробная активность
Активен в отношении ВИЧ. В клетке диданозин под действием ферментов превращается в активный антивирусный агент дидезоксиаденозин трифосфат, который подавляет активность обратной транскриптазы ВИЧ-1 за счет конкуренции с природным субстратом и за счет включения в вирусную ДНК, нарушает элонгацию цепи ДНК и останавливает рост молекулы вирусной ДНК.

Фармакокинетика
Всасывается в ЖКТ; максимальные концентрации в крови достигаются через

0,5—1 ч и колеблются от 0,6 до 2,9 мг/л. **Биодоступность** у взрослых — 33—37%, у грудных детей (от 7 мес), подростков и юношей (19 лет) варьирует в диапазоне от 2 до 89%; биодоступность диданозина из жевательных или диспергируемых таблеток на 20—25% выше, чем из других лекарственных форм. **Связывается** с белками плазмы — 5%. C_{max} — 0,5—1,0 ч. **Распределяется** равномерно, **объем распределения** — 0,8 л/кг. В организме подвергается **метаболизму**. $T_{1/2}$ диданозина — 0,8—2,7 у взрослых, 0,5—1,2 ч — у детей и юношей (от 8 мес до 18 лет), его активного метаболита — от 8 до 24 ч. Не кумулирует. **Выводится** почками (20%) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Показания

- ВИЧ-инфекция у взрослых, длительно получавших зидовудин.
- Непереносимость зидовудина или симптомы клинической и иммунологической декомпенсации на фоне его назначения у взрослых и детей (старше 6 мес).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует:

- проводить офтальмологическое исследование;
- регулярно контролировать содержание амилазы, трансаминаз, билирубина, картину периферической крови, лабораторные показатели функции почек, динамику Т-лимфоцитов.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при панкреатите (в анамнезе);
- сердечной недостаточности;
- циррозе печени;
- периферических отеках и/или застойных явлениях в малом круге кровообращения;
- гипернатриемии;
- артериальной гипертензии;
- токсикозе беременных;
- алкогольной зависимости;
- гипертриглицеридемии;
- почечной и/или печеночной недостаточности;
- подагрическом артрите;
- периферической полинейропатии;
- фенилкетонурии (жевательные и диспергируемые таблетки содержат от 45 до 67,4 мг фенилаланина);
- беременности (назначают только по абсолютным показаниям).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие магний или алюминий	Усиление выраженности побочных эффектов
Тетрациклины и другие ЛС, всасывание которых зависит от кислотности в желудке (кетоконазол, дапсон, итраконазол)	Образование хелатных соединений с магниевыми и алюминиевыми солями буферной системы диданозина и снижение его всасывания (интервал между приемами должен составлять 2 ч до или через 2 ч после приема диданозина)
Аспарагиназа, азатиоприн, вальпроевая кислота и ее производные, метилдопа, производные сульфонамидов, сулиндак, тиазидные диуретики и фуросемид, тетрациклины, эстрогены, этанол и другие панкреотоксичные средства	Повышение риска развития панкреатита
Винкристин, гидралазин, изониазид, метронидазол, соли лития, хлорамфеникол, этамбутол, этионамид, фенитоин	Повышение риска развития периферической полинейропатии
Ганцикловир	Повышение риска развития миелодепрессии

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** гепатит, панкреатит, тошнота, рвота, сухость во рту, абдоминальные боли, нарушение функции печени, анорексия, диспепсия, метеоризм, диарея, гипертрофия околоушной слюнной железы.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, анафилактоидные реакции.
- **ЦНС —** периферическая нейропатия, онемение, покалывание или боль в ступнях или кистях, головная боль, тревога,

бессонница, эпилептические припадки, астенический синдром.

- **Органы чувств —** сухость глаз, депигментация сетчатки (только у детей), неврит зрительного нерва.
- **Опорно-двигательный аппарат** — артралгия, миопатия, миалгия.
- **Система кроветворения —** анемия, гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения.
- **Лабораторные показатели —** гипо- и гипергликемия, гиперурикемия, повышение концентрации амилазы и липазы, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, гипербилирубинемия.
- **Другие реакции —** озноб, рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, сахарный диабет, алопеция.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 30 мин до приема пищи. Таблетки измельчают, растворяют в 1/4 стакана воды (суспензию можно разбавить 1/4 стакана яблочного сока); порошок растворяют в стакане воды (не смешивать с жидкостями, содержащими кислоту), хорошо размешивая.

Пациентам с анурией (на диализе) используют 1/4 общей суточной дозы 1 р/сут.

Синонимы

Видекс (Франция)

Диоксидин (Dioxydin)

Хиноксалины

Р-р 0,5%, д/инф , амп 5 и 10 мл
Р-р 1% для введения в полости и применения местно, амп. 5 и 10 мл
Мазь 5%
Мазь с содержанием 1% диоксидина (состав: диоксидин, тримекаин, метилурацил)
Диоксизоль — аэрозольная форма, для местного применения
Диоксипласт аэрозольная форма, для местного применения

Антимикробная активность

Диоксидин обладает широким антибактериальным спектром, высоко активен в отношении анаэробных бактерий: *Clostridium spp., Bacteroides spp., B.fragilis, B. melaninigenica, Propionibacterium spp., Lactobacterium spp. Bifidobacterium spp., Veilonella spp., Peptococcus, Peptostreptococcus, Actinomyces spp.* **Активен** в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: *E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., K.pneumoniae, Serratia spp., S.marcescens, Salmonella spp., Shigella spp., Y. pestis, Pasteurella spp., V. cholerae, P. aeruginosa, N. meningitigis.* **Менее активен** в отношении некоторых грамположительных бактерий — *Staphylococcus spp., S. aureus, S. pyogenes.*

В условиях анаэробиоза активность диоксидина повышается в отношении факультативных аэробных бактерий. ЛС проявляет бактерицидную активность в диапазоне концентраций от 0,1% до 1% практически в отношении всех, чувствительных к диоксидину бактерий.

Фармакокинетика

При в/в введении ЛС хорошо распределяется в организме. Проникает в различные органы и ткани. Терапевтические концентрации в крови сохраняются в течение 4—6 ч. При применении в виде водных растворов, мазей на полиэтиленоксидной основе и аэрозолей хорошо всасывается с раневой поверхности. Хорошо всасывается в кровь при внутриполостном введении. Диоксидин практически **не метаболизирует** в организме. ЛС **выводится** в основном путем почечной экскреции. После в/в введения в моче определяются высокие концентрации ЛС, превышающие величины МПК для возбудителей инфекций мочевыводящих путей, в течение 8 ч.

Показания

Диоксидин преимущественно следует применять местно. **Для системного** применения (внутривенно) диоксидин может назначаться **по жизненным показаниям** при неэффективности или непереносимости антибактериальных ЛС других фармакологических групп для лечения различных

форм гнойной аэробной и смешанной аэробно-анаэробной инфекции, вызванной возбудителями чувствительными к ЛС.

Показаниями для назначения ЛС являются:

- тяжелые формы гнойных бактериальных инфекций;
- гнойный плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легкого;
- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов: абсцессы, флегмоны, гнойные послеоперационные и посттравматические раны различной локализации, ожоговые раны;
- интраабдоминальные инфекции;
- ЦНС — абсцесс мозга, вторичный гнойный менингит.

Несмотря на высокую активность ЛС в отношении возбудителей бактериальных кишечных инфекций, диоксидин не применяется при этих заболеваниях, так как при его применении перорально (таблетированная лекарственная форма) регистрировался высокий процент нежелательных реакций со стороны ЖКТ (тошнота, рвота) и отсутствовали преимущества в эффективности в сравнении с другими антибактериальными средствами.

Противопоказания

- **Повышенная чувствительность.** При гиперчувствительности применение диоксидина недопустимо. При аллергии к другим ЛС в анамнезе — применять с осторожностью.
- **Беременность.** Диоксидин противопоказан при беременности, учитывая риск эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного действия.
- **Период грудного вскармливания.** Применение (системно и местно) в период кормления грудью возможно только при переводе ребенка на искусственное вскармливание. Грудное молоко следует сцеживать и уничтожать.
- **Детский возраст.** Диоксидин не разрешен для применения у детей. При необходимости по жизненным показаниям применение ЛС местно или в полости в случаях тяжелой гнойной инфекции (неэффективность стандартных схем лечения) решение следует принимать только на основании консилиума.
- **Недостаточность коры надпочечников.** Не применять диоксидин при указаниях в анамнезе на надпочечниковую недостаточность. Если во время лечения появятся признаки развития недостаточности коры надпочечников (бронзовое окрашивание кожных покровов, адреналовый синдром) диоксидин следует отменить и назначить заместительную гормональную терапию.

Предостережения

Применять с осторожностью:

- при нарушении функции печени, почек контролировать переносимость ЛС, снижать суточные и курсовые дозы, особенно при тяжелой почечной недостаточности;
- у пациентов старческого возраста, учитывая возможное понижение выделительной функции почек, необходимо снижение суточной и курсовых доз ЛС.

Лечение раневой и ожоговой инфекции. При применении местно мазевых форм ЛС в первой фазе раневого процесса учитывать высушивающий эффект мазей на полиэтиленлоксидной основе; при использовании этих мазей во второй фазе раневого процесса эпителизация идет медленнее, чем при применении мазей на индифферентной основе.

Взаимодействия

Диоксидин хорошо сочетается с антибактериальными ЛС других фармакологических групп. Обосновано введение ЛС в комбинированную антибактериальную терапию, когда необходима активность в отношении анаэробной флоры, синегнойной палочки, полирезистентных штаммов стафилококков. Возможно комбинированное применение диоксидина с бета-лактамами, ванкомицином, аминогликозидами, фторхинолонами.

Побочные эффекты

При строгом (!) соблюдении рекомендуемых доз диоксидин, как правило, перено-

сится хорошо как при в/в введении, так и при применении местно и в полости.

Побочные эффекты, встречающиеся у пациентов:

- **ЖКТ:** боль в животе, тошнота, диарея, рвота.
- **Нервная система:** головная боль, судорожные сокращения икроножных мышц.
- **Аллергические реакции:** кожные сыпи, крапивница, при внутривенном введении нельзя исключить анафилактический шок.
- **При внутривенном введении**: озноб, повышение температуры тела.
- **Кора надпочечников:** при передозировке (!) возможно развитие симптомов недостаточности надпочечников.

При строгом контроле за дозировками ЛС нежелательные реакции наблюдаются редко.

Способ применения и дозы

В/в, в полости, эндобронхиально, местно.

Внутривенно с целью системного действия применяется только инфузионно, капельно и только в условиях стационара в качестве ЛС резерва при тяжелых формах инфекций и неэффективности/непереносимости других антибактериальных ЛС.

Перед началом в/в или внутриполостного введения проводят пробу на переносимость ЛС. При отсутствии в течение 3—6 ч нежелательных явлений начинают курсовое лечение. Для профилактики нежелательных реакций при в/в или внутриполостном введении рекомендуется использовать антигистаминные ЛС.

Разовая доза диоксидина в/в 300 мг, 2—3 р/сут в виде 0,1—0,2% раствора на изотоническом растворе хлорида натрия или на 5% растворе глюкозы. Растворы для в/в введения готовят ex tempore из 0,5% водного раствора диоксидина в ампулах и разводят до концентрации 0,1 или 0,2% изотоническим раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы. В 1 мл 0,1% раствора содержится 1 мг диоксидина. Соответственно на одно введение при дозе 300 мг инфузионно используется 300 мл 0,1% раствора (или 150 мл 0,2% раствора); для пробы на переносимость используют 10—20 мл 0,1% раствора.

Для введения в полости и эндобронхиально используют 0,5—1% растворы; в зависимости от размеров полости вводят от 10 до 50 мл раствора, не превышая 500 мг ЛС на одно введение и 700 мг в сутки. Для эндобронхиального введения применяют 10 мл 0,5—1% раствора. Для промывания или для длительного постоянного орошения ран и гнойных полостей, при введении в мочевой пузырь применяют 0,1—0,2% растворы.

Местно накладывают на рану или ожоговую поверхность повязки с мазевыми формами диоксидина. При применении мазевых форм необходимо учитывать всасывание ЛС и при обширных раневых и ожоговых поверхностях не превышать применения более 100 г мази на одну процедуру. Также строго следует соблюдать дозировку при использовании аэрозольных форм, содержащих диоксидин.

Максимальная разовая доза при в/в введении 300 мг.

Максимальная суточная доза в/в или при введении в полости не более 10 мг/кг (разделенная на 2—3 введения), курс лечения 3—7 дней.

Средняя суточная доза для взрослых 600 мг (в два введения).

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, судорожные сокращения икроножных мышц, симптомы недостаточности функции надпочечников.

Лечение: отмена ЛС, в/в введение изотонического раствора хлорида натрия (или солевых растворов), антигистаминные ЛС и ЛС кальция (при судорогах икроножных мышц), заместительная гормональная терапия (при симптомах недостаточности функции надпочечных желез).

Судорожные сокращения икроножных мышц возможны и при применении рекомендуемых доз. При их появлении назначают антигистаминные ЛС, ЛС кальция.

Дифлюкан (Diflucan)

Pfizer

Флуконазол (Fluconazole)

Противогрибковое средство

Капс. 50 мг, 150 мг
Р-р д/инф. 2 мг/мл
Пор. лиоф. д/сусп. орал. 50 мг/5 мл
Пор. д/сусп. орал. 5 мг/мл

Механизм действия

Флуконазол — представитель нового класса триазольных противогрибковых средств, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность грибковых ферментов, зависимых от цитохрома Р450. Флуконазол, являясь высоко избирательным для цитохрома Р450 грибков, не угнетает эти энзимы в органах человека; в наименьшей степени ингибирует зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека.

Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.*; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatitides*, *Histoplasma capsulatum* (в т.ч. при иммунодепрессии).

Показания

- Системные поражения, вызванные грибками *Cryptococcus*, включая менингит, инфекции легких и кожи, как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммунодепрессии (в т.ч. у больных СПИДом, при трансплантации органов).
- Профилактика криптококковой инфекции у больных СПИДом.
- Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз (с поражением эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхания, глаз и мочеполовых органов), в т.ч. у больных, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к их развитию, — лечение и профилактика.
- Кандидоз слизистых оболочек: полости рта, глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия, кожно-слизистый и хронический оральный атрофический кандидоз (связанный с ношением зубных протезов).
- Генитальный кандидоз: вагинальный (острый и рецидивирующий), баланит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом.
- Микозы кожи: стоп, тела, паховой области, онихомикоз, отрубевидный лишай, кожные кандидозные инфекции.
- Глубокие эндемические микозы (кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, споротрихоз и гистоплазмоз) у больных с нормальным иммунитетом.

Способ применения и дозы

Внутрь, **в/в** капельно (со скоростью не более 20 мг/мин).

Криптококковые инфекции, кандидемии, диссеминированный кандидоз, другие инвазивные кандидозные инфекции	внутрь, в/в	взрослым: в 1-й день — 400 мг, затем — по 200—400 мг; детям: 6—12 мг/кг/сут	1 р/сут
Орофарингеальный кандидоз	внутрь, в/в	50—100 мг	1 р/сут
Профилактика рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии	внутрь, в/в	150 мг	1 р/нед

Кандидоз слизистых полости рта, связанный с ношением зубных протезов	внутрь	50 мг	1 р/сут в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза
Кандидоз слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза)	внутрь, в/в	взрослым: 50—100 мг; детям: 3 мг/кг/сут, в 1-й день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг	1 р/сут в течение 14—30 дней
Вагинальный кандидоз	внутрь	150 мг	однократно; для снижения частоты рецидивов используют 1 р/мес (по 150 мг) в течение 4—12 мес
Баланит, вызванный *Candida*	внутрь	150 мг/сут	однократно
Профилактика кандидоза	внутрь	рекомендуемая доза — 50—400 мг/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции; при наличии высокого риска генерализованной инфекции — 400 мг/сут	однократно
Поражения кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области и кандидозы	внутрь, в/в	по 150 мг или по 50 мг	1 р/нед (150 мг) или 1 р/сут (50 мг) 1 раз в сутки, длительность лечения — 2—4 нед (до 6 нед при микозах стоп)
Отрубевидный лишай	внутрь, в/в	по 300 мг или по 50 мг	1 р/нед (300 мг) в течение 2 нед (некоторым больным требуется третья доза 300 мг в нед) или 1 р/сут (по 50 мг) в течение 2—4 нед
Онихомикоз	внутрь	150 мг	1 р/нед
Глубокий эндемический микоз	внутрь, в/в	200—400 мг	однократно в течение до 2 лет
Профилактика грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии	внутрь, в/в	3—12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении	1 р/сут

- Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более 1000 мм^3 лечение продолжают еще в течение 7 суток.

Регистрационные удостоверения:
П №013546/02-2001 08.01.2002 (капс.)
П №013546/01-2001 08.01.2002 (пор. д/сусп. орал.)
П №013546/03-2001 08.01.2002 (р-р д/ин.)

Доксициклин (Doxycycline)

Тетрациклины

Пор. д/ин. 100 мг; 200 мг
Капс. 100 мг
Табл. 100 мг

Антимикробная активность

Доксициклин обладает широким спектром антимикробного действия. **Активен** в отношении грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus spp.* (в т.ч. *S. aureus, S. epidermidis*), *Streptococcus spp.* (в т.ч. *S. pneumoniae*), *Clostridium spp., L. monocytogenes, P. acnes*; грамотрицательных микроорганизмов — *N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae, Klebsiella spp., E. coli, Shigella spp., Enterobacter spp., Salmonella spp., Pasteurella spp., Bacteroides spp., Treponema spp.* (в т.ч. штаммы, устойчивые к другим антибиотикам, например, к

современным пенициллинам и цефалоспоринам), *Campylobacter spp.* Высокоактивен в отношении микоплазм, хламидий, риккетсий.

Активен в отношении большинства возбудителей особо опасных инфекционных заболеваний: чумы, туляремии, сибирской язвы, легионелл, бруцелл, холерного вибриона, сапа.

Не действует на большинство штаммов протея, серрации, синегнойной палочки, грибы.

Ингибирует синтез белка в микробной клетке, нарушает связь транспортных аминоацил—РНК с 30S субъединицей рибосомальной мембраны.

Фармакокинетика

Быстро и практически полностью (около 100%) **всасывается** при приеме внутрь. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень всасывания. После приема внутрь в дозе 200 мг время достижения C_{max} в плазме крови — 2,5 ч, C_{max} — 2,5 мг/л, через 24 ч после приема концентрация составляет 1,25 мг/л.

Связывание с белками плазмы — 80—93%. V_d – 0,7 л/кг. Хорошо **проникает** в органы и ткани. Через 30—45 мин после приема внутрь обнаруживается в терапевтических концентрациях в печени, почках, легких, селезенке, костях, зубах, предстательной железе, тканях глаза, в плевральной и асцитической жидкостях, желчи, синовиальной жидкости, экссудате гайморовых и лобных пазух. Плохо проникает в СМЖ (10—20% от уровня в плазме). Проникает через плацентарный барьер, определяется в материнском молоке. Накапливается в РЭС и костной ткани. В костях и зубах образует нерастворимые комплексы Ca^{2+}.

При повторном применении может кумулировать.

Биотрансформируется в печени 30—60%. Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции.

Выводится с желчью, где обнаруживается в высокой концентрации. Выводится с фекалиями — 20—60%; 40% выводится почками за 72 ч (из них 20—50% — в неизмененном виде). $T_{1/2}$ — 10—16.

При тяжелой ХПН почками выводится только 1—5%. У пациентов с нарушением функции почек или азотемией преимущественным путем выведения является кишечник.

Показания

- Инфекции дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония).
- Инфекции ЛОР-органов (в т.ч. отит, синусит).
- Урогенитальные инфекции (пиелонефрит, уретрит, простатит, урогенитальный микоплазмоз и хламидиоз, эндометрит, цервицит, острый орхиэпидидимит).
- Гонорея.
- Инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит).
- Кишечные инфекции (гастроэнтероколит, бактериальная и амебная дизентерия, диарея путешественников, холера).
- Инфекции кожи и мягких тканей (флегмоны, абсцессы, фурункулез, угревая сыпь).
- Инфицированные ожоги, раны.
- Инфекционные заболевания глаз.
- Сифилис (при аллергии к пенициллину).
- Иерсиниоз.
- Легионеллез.
- Риккетсиозы (Ку-лихорадка, сыпной тиф, пятнистая лихорадка скалистых гор).
- Хламидиоз различной локализации.
- Тиф (в т.ч. сыпной, клещевой возвратный).
- Боррелиозы (болезнь Лайма).
- Туляремия.
- Холера.
- Актиномикоз.
- Малярия.
- Профилактика малярии, вызванной *P. falciparum*, при кратковременных путешествиях (менее 4 мес) на территории, где распространены штаммы, устойчивые к хлорохину и/или пириметамин-сульфадоксину.
- В составе комбинированной терапии — лептоспироз, трахома, пситтакоз, орни-

тоз, гранулоцитарный эрлихиоз; коклюш, бруцеллез, остеомиелит.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Порфирия.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Лейкопения.
- Беременность II—III триместр.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 8 лет — возможность образования нерастворимых комплексов с Ca^{2+} отложением в костном скелете, эмали и дентине зубов)
- Миастения — для в/в введения.

Предостережения

- В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции во время лечения и 4—5 дней после него.
- При длительном применении необходим периодический контроль функции печени, органов кроветворения.
- Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с Ca^{2+} в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием ЛС в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.
- Во время инфузии раствор следует защищать от света (солнечного и искусственного), его нельзя вводить одновременно с другими ЛС.
- Возможно ложное повышение уровня катехоламинов в моче при их определении флюоресцентным методом.
- При исследовании биоптата щитовидной железы у пациентов, длительно получавших доксициклин, возможно темно-коричневое прокрашивание ткани в микропрепаратах без нарушения ее функции.
- В эксперименте установлено, что доксициклин может вызвать токсическое действие на развитие плода — задержка развития скелета.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с нарушениями функции печени.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие Al^{3+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}	Снижение всасывания доксициклина*
Железа ЛС	Снижение всасывания доксициклина*
Натрия бикарбонат	Снижение всасывания доксициклина*
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)**
Слабительные средства, содержащие Mg^{2+}	Снижение всасывания доксициклина*
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение их эффективности (повышение частоты развития кровотечений "прорыва")
ЛС, вызывающие индукцию микросомальных ферментов печени	Ускорение метаболизма доксициклина и снижение его концентрации в плазме крови
Колестирамин	Снижение всасывания доксициклина*
Колестипол	Снижение всасывания доксициклина*
Ретинол	Возможно повышение внутричерепного давления

* Необходимо соблюдать интервал между приемами 3 ч.

** Требуется коррекция дозы непрямых антикоагулянтов.

Побочные эффекты

- **ЦНС —** повышение внутричерепного давления (анорексия, рвота, головная боль, отек диска зрительного нерва), токсическое действие на ЦНС (головокружение или неустойчивость).
- **ЖКТ** — тошнота, диарея, запор, глоссит, дисфагия, эзофагит (в т.ч. эрозивный), гастрит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколит.
- **Аллергические реакции —** макуло-папулезная сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, лекарственная красная волчанка.
- Фотосенсибилизация.
- **Система кроветворения —** гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия.

- **Мочевыводящая система —** интерстициальный нефрит, нефропатия.
- **Другие реакции —** устойчивое изменение цвета зубной эмали, воспаление в аногенитальной зоне промежности, кандидоз (вагинит, глоссит, стоматит, проктит).

Способ применения и дозы

Внутрь рекомендуется принимать в дневные часы с большим количеством жидкости, пищей или молоком (во избежание раздражающего действия на ЖКТ).

В/в введение предпочтительно при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний, когда необходимо быстро создать высокую концентрацию в крови и в случаях, когда прием внутрь затруднен. Следует переходить на прием внутрь, как только это становится возможным.

Вводят в/в капельно в виде раствора, который готовят ex tempore. Для этого 100—200 мг ЛС растворяют в 5—10 мл воды для инъекций, затем добавляют к 250 или 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Концентрация в растворе для инфузий не должна превышать 1 мг/мл и быть не менее 0,1 мг/мл. Продолжительность инфузии в зависимости от дозы (100 или 200 мг) — 1 или 2 ч при скорости введения 60—80 кап/мин. При инфузии растворы следует защищать от света (солнечного и электрического).

Детям в возрасте 9—12 лет с массой тела до 45 кг назначают в дозе 4 мг/кг в 1—е сут, далее — 2 мг/кг в сут в 1—2 приема. При тяжелом течении инфекций — по 4 мг/кг каждые 12 ч.

Профилактика малярии — детям старше 8 лет — 2 мг/кг 1 раз в сут.

Продолжительность лечения при приеме внутрь зависит от показаний к применению. При в/в введении — 3—5 дней, при хорошей переносимости — 7 дней, с последующим переходом (при необходимости) на прием внутрь.

Режим дозирования при нарушениях функции печени

При наличии печеночной недостаточности требуется снижение суточной дозы доксициклина.

Передозировка

Симптомы: повышение риска развития и усиление побочных эффектов.

Лечение: в случае приема внутрь — промывание желудка, активированный уголь. Симптоматическая терапия. Назначают осмотические слабительные средства. Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.

Синонимы

Апо-Докси (Канада), Вибрамицин (Бельгия, Словения), Доксал (Израиль), Доксидар (Иордания), Доксициклин-Штада (Германия), Доксициклин Акос (Россия), Медомицин (Кипр), Этидоксин (Франция), Юнидокс солютаб (Нидерланды)

Залцитабин (Zalcitabine)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Табл. п.о. 0,375 мг; 0,75 мг

Антимикробная активность

Активен в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (особенно на ранних стадиях). *In vivo* блокирует обратную транскриптазу вирусов, нарушает их репликацию, угнетает синтез вирусной ДНК. Образующийся внутриклеточно активный метаболит 2,3-дидезоксицитидин-5-трифосфат используется обратной транскриптазой вируса в качестве субстрата, конкурирующего с диоксицитидинтрифосфатом; в результате биосинтез вирусной ДНК и формирование между ее цепями фосфодиэстерных мостиков, необходимых для элонгации, становится невозможным. 2,3-дидезоксицитидин-5-трифосфат связывается также с активным центром ДНК-полимеразы и ингибирует синтез не только вирусной, но и клеточной ДНК. Обладает высоким сродством к клеточной ДНК-полимеразе бета и митохондриальной ДНК-полимеразе гамма.

Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо **всасывается**, абсолютная **биодоступность** — не менее

80%. Максимальные концентрации в крови (25,2 нг/мл — при приеме 1,5 мг и 7,6 нг/мл — при приеме 0,5 мг) достигаются 1—2 ч. Одновременный прием пищи снижает C_{max} на 39%, AUC на 14%.

Объем распределения при приеме 1,5 мг составляет 0,54 л/кг у взрослых и 9,3 л/м^2 — у детей. **Связывается** с белками плазмы — не более 4%. **Проникает** через ГЭБ и обнаруживается в спинномозговой жидкости в концентрациях 7—37% от концентрации в плазме.

Биотрансформируется: внутри клетки подвергается фосфорилированию с образованием активной формы — 2,3-дидезокситидин-5-трифосфата ($T_{1/2}$ внутри клетки составляет от 2,6 до 10 ч). Незначительно метаболизируется в печени. Основным метаболитом, который обнаруживается в моче и фекалиях (до 15%) является дидезоксиуридин.

Выводится почками в неизмененном виде около 80% от в/в введенной дозы и 60% — от дозы, принятой внутрь. $T_{1/2}$ в крови у взрослых — 1—3 ч, у детей (6 мес—13лет) — 0,8 ч, при почечной недостаточности (КК менее 55 мл/мин) — до 8,5 ч.

Показания

- Моно- и комбинированная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых.
- Профилактика заражения при случайном контакте с ВИЧ-инфицированным (у медицинских работников степень риска заражения при выполнении профессиональных обязанностей определяется количеством крови ВИЧ-инфицированного, которое попало в рану, стадией развития инфекции и уровнем ВИЧ РНК у пациента, а также способом и механизмом ранения).

Высокая эффективность лечения, начатого по возможности рано, обосновывает необходимость проведения терапии ВИЧ-пораженных еще при отсутствии симптомов СПИДа.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 13 лет).

Предостережения

Перед началом лечения пациент должен быть предупрежден, что залцитабин не является ЛС, приводящим к излечению от ВИЧ-инфекции, и имеет существенные ограничения в использовании из-за возможного развития токсических реакций и формирования резистентности вируса.

Во время лечения следует:

- при первых проявлениях нейропатии снизить дозу, увеличить интервалы между приемами, а при тяжелой периферической полинейропатии, особенно двусторонней и прогрессирующей в течение более 72 ч — отменить ЛС (у некоторых пациентов симптомы нейропатии могут прогрессировать, несмотря на прекращение приема ЛС);
- при проведении комбинированной терапии с зидовудином производить коррекцию доз обоих ЛС на основании известных их токсикологических профилей (при появлении тяжелых токсических явлений или в случае, когда не ясно, какое ЛС вызывает токсические эффекты, а также если последние сохраняются после отмены или уменьшения дозы одного ЛС, необходимо уменьшить дозу или прекратить прием и второго);
- регулярно контролировать клинические и биохимические показатели крови (глюкоза, амилаза, триглицериды, Ca^{2+}, креатинин, азот мочевины, билирубин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, липаза, триглицериды);
- при появлении клинических и/или лабораторных симптомов, указывающих на вероятность развития панкреатита или пневмоцистной пневмонии, временно отменить ЛС;
- женщинам репродуктивного возраста использовать надежные методы контрацепции.

Отсутствие достаточной эффективности терапии (иммунологическое и клиническое прогрессирование заболевания) должно служить основанием для своевременного изменения противовирусной терапии (до того, как появятся клинические симптомы). Поэтому крайне важно часто проводить оценку вирусологических и иммуно-

логических параметров — уровень ВИЧ РНК в плазме (следует определять через 3—4 нед после начала или изменения терапии), определение числа клеток CD4+ (каждые 3—6 мес). При этом уменьшение титра ВИЧ РНК, как минимум, в 3 раза по сравнению с показателями, полученными до начала терапии, указывает на ее антиретровирусную эффективность. Напротив, возврат числа клеток CD4+ к уровню, регистрируемому до лечения, указывает на утрату эффективности залцитабина.

При длительном (более 1 года) лечении у небольшого числа пациентов отмечено снижение эффективности. Устойчивость вируса обусловлена точечными мутациями вирусного генома в области гена обратной транскриптазы. *In vitro* почти в 10 раз более активен в отношении ВИЧ, чем зидовудин.

Возможна перекрестная резистентность к зидовудину, ставудину, ламивудину.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при панкреатите (в т.ч. в анамнезе);
- повышении активности альфа-амилазы;
- гипертриглицеридемии (в т.ч. в анамнезе);
- кардиомиопатии;
- сердечной недостаточности;
- язве пищевода;
- печеночной и/или почечной недостаточности;
- периферической нейропатии;
- длительном злоупотреблении алкоголем (в т.ч. в анамнезе);
- с исходным числом CD_4-клеток менее 50/мкл.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды, амфотерицин В, фоскарнет натрия	Увеличение риска возникновения побочных эффектов (снижение почечного клиренса и повышения C_{max})
Антациды, содержащие алюминий и магний, метоклопрамид	Снижение всасывания и биодоступности залцитабина
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Снижение почечного клиренса зальцитабина
ЛС золота, ЛС лития, винкристин, гидралазин, дапсон, диданозин, дисульфирам, изониазид, метронидазол, рибавирин, ставудин, фенитоин, хлорамфеникол, цисплатин, этамбутол, этионамид	Усиление выраженности побочных эффектов (развитие периферической нейропатии)
Противовирусные средства (в т.ч. зидовудин), интерферон альфа	Синергизм действия (без взаимного увеличения цитотоксичности)
Сульфониламиды, тетрациклины, тиазидные диуретики, эстрогены, азатиоприн, аспарагиназа, вальпроевая кислота метилдопа, сулиндак, фуросемид, этанол	Повышение риска развития панкреатита
Саквинавир	Уменьшение частоты развития устойчивости к саквинавиру
Циметидин	Снижение печеночного клиренса зальцитабина

При сочетанном назначении зидовудина и залцитабина пациентам, ранее не получавшим зидовудин, обнаружено более значительное и дольше сохраняющееся увеличение числа CD_4 (Т-клеток-хелперов), чем при монотерапии зидовудином. Несмотря на первоначальное повышение числа CD_4 у пациентов с исходным числом CD_4 более 150/мкл, в дальнейшем оно продолжало снижаться.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** сухость во рту, язвы слизистой полости рта, пищевода, прямой кишки, стоматит, глоссит, ректальные кровотечения, панкреатит, увеличение слюнных желез, гепатит, тошнота, рвота, дисфагия, анорексия, абдоминальные боли, диарея, запор.
- **ЦНС —** периферическая нейропатия (онемение, парестезии, боли в конечностях), головная боль, головокружение, тремор, дискинезии, атаксия, судороги, амнезия, сонливость, бессонница, депрессия, ажитация.
- **Органы чувств —** ксерофтальмия, нарушения зрения, слуха, вкуса.
- **Кожные покровы —** зуд, кожная сыпь, потливость, цианоз, дерматит, алопеция.

- **Дыхательная система —** фарингит; кашель, одышка.
- **Система кроветворения —** анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- **ССС —** повышение АД, тахикардия, обмороки, фибрилляция предсердий, снижение сократимости миокарда.
- **Мочевыделительная система —** нарушения функции почек.
- **Опорно-двигательный аппарат** — миалгия, артралгия.
- **Другие реакции —** снижение массы тела, лихорадка, слабость, боли в грудной клетке, приливы.

Основным проявлением токсичности ЛС при его клиническом применении является периферическая сенсомоторная нейропатия, развивающаяся у 22—35% пациентов.

Способ применения и дозы

Внутрь. Дозирование сиропа для приема внутрь производится при помощи специального перорального шприца, поставляемого с каждой бутылочкой.

Терапию первичной инфекции рекомендуется проводить, как минимум, 6 мес. Комбинированная терапия с зидовудином при клинически выраженной стадии ВИЧ-инфекции: по 0,75 мг залцитабина внутрь вместе с 200 мг зидовудина каждые 8 ч (суточные дозы: 2,25 мг залцитабина и 600 мг зидовудина).

При хронической почечной недостаточности и нарушении функции печени необходима коррекция режима дозирования в зависимости от клиренса креатинина:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мг	Кратность введения
10—40	0,75	каждые 12 ч
менее 10	0,75	1 р/сут

Передозировка

Симптомы: периферическая нейропатия, лихорадка.

Лечение: специфического антидота нет. Эффективность перитонеального диализа и гемодиализа не изучены.

Синонимы

Хивид (США)

Заноцин (Zanocin)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Офлоксацин (Ofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 200мг
Р-р д/инф. 200 мг, фл. 100мл

Антимикробная активность

Противомикробный препарат широкого спектра действия. Оказывает выраженное бактерицидное действие. Препарат ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы и разрушает клеточную стенку бактерий. Благодаря чрезвычайно высокой биодоступности и легкому проникновению внутрь клетки, Заноцин достигает высоких концентраций в интерстициальной тканевой жидкости и внутри клеток.

Показания

- Инфекции, вызванные чувствительными к нему бактериальными возбудителями.
- Гинекологические инфекции (цервицит, сальпингоофорит, эндометрит, параметрит).
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, в т.ч. вызванные гонококком, хламидиями).
- Заболевания, передаваемые половым путем (гонорея, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз).
- Инфекции дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония).
- В составе комбинированной терапии полирезистентного туберкулеза.
- Инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, фарингит, мастоидит, отит).
- Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны (в т.ч. синегнойной палочкой), ожоги, карбункулы, импетиго.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции ЖКТ (холецистит, холангит, кишечные инфекции).
- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.

Способ применения и дозы

Рекомендованная доза при инфекциях мочевыводящих путей составляет 200 мг 2 р/сут; при цервиците или уретрите, вызванном хламидиями, — в дозе 300—400 мг 2 р/сут не менее 7 дней; при простатите, вызванном *E. coli*, — 300 мг 2 р/сут до 6 нед. Острая неосложненная гонорея — 400 мг однократно. Инфузия назначается при невозможности пероральной терапии, в дозе от 200 до 400 мг медленно в/в капельно 2 р/сут. При терапии мультирезистентного туберкулеза — по 300—400 мг 2 р/сут в составе комплексной терапии.

Регистрационные удостоверения:
П №012456/01-2000 от 28.11.2000 (р-р д/инф.)
П №012456/01-2000 от 28.11.2000 (табл.)

Зивокс™ (Zyvox)

Pharmacia & Upjohn (США)

Линезолид (Linezolid)

Оксазолидиноны

Табл. п/о 600 мг
Гран. д/сусп. орал. 100 мг/5 мл, фл. 150 мл
Р-р д/инф. 2 мг/мл, фл. 300 мл

Антимикробная активность

Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L. monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1—2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма. Связь с белками достигает 31%. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения — 4,5—5,5 ч, не зависит от возраста пациента и функции почек и печени.

Показания

Зивокс (линезолид) показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией.

- Внебольничная пневмония.
- Госпитальная пневмония.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*.

Способ применения и дозы

Взрослые:

Показания (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией)	Разовая доза и способ введения	Рекомендуемая продолжительность лечения*
Внебольничная пневмония	600 мг в/в или внутрь	10—14 дней
Госпитальная пневмония		
Инфекции кожи и мягких тканей	400 — 600 мг внутрь или 600 мг в/в в зависимости от тяжести заболевания	
Энтерококковые инфекции	600 мг в/в или внутрь	14—28 дней

* Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинического эффекта.

Дети после 5 лет: рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела 2 р/сут внутрь. Максимальная доза для взрослых и детей не должна превышать 600 мг 2 р/сут.

Регистрационные удостоверения:
П №012549/01-2000 от 27.12.2000 (табл.)
П №012549/02-2001 от 21.11.2001 (гран. д/сусп. орал.)
П 3014286/01-2002 от 05.08.2002

Зидовудин (Zidovudine)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Капс. 0,1 г; 0,25 г; 0,2 г
Р-р орал. 50 мг/5 мл
Р-р д/ин. 0,2 г

Антимикробная активность

Зидовудин **активен** в отношении вируса гепатита В и вируса Эпштейна—Барра *in vitro*; однако при использовании монотерапии пациентов со СПИДом он незначительно подавлял репликацию вируса гепатита В.

Конкурентно блокирует обратную транскриптазу, избирательно ингибирует репликацию вирусной ДНК. Попадая в клетку (как в инфицированную, так и в интактную), при участии, соответственно, клеточных тимидинкиназы, тимидилаткиназы и неспецифической киназы, фосфорилируется с образованием моно-, ди- и трифосфатного соединения. Зидовудин-трифосфат также является субстратом для действия реверсивной транскриптазы вируса; опосредует образование вирусной ДНК на матрице зидовудинусной ДНК.

Имеет структурное сходство с тимидином-трифосфатом, конкурирует с ним за связь с ферментом, встраивается в провирус и блокирует дальнейшее наращивание цепи вирусной ДНК, делая невозможным синтез вирусной ДНК. Увеличивает количество Т4 клеток, повышает способность организма к сопротивляемости инфекции. Способность ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в 100—300 раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека.

Низкие концентрации зидовудина ингибируют также многие семейства *Enterobacteriaceae*, включая виды *Shigella, Salmonella, Klebsiella, Enterobacter* и *Citrobacter*, а также *E. coli* (при этом у бактерий быстро развивается устойчивость к зидовудину). Активность в отношении *P. aeruginosa in vitro* не установлена. В очень высоких концентрациях (1,9 мг/л (7 мкмоль/л)) подавляет *Giardia lamblia*, хотя в отношении др. простейших активность отсутствует.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ. **Биодоступность** у взрослых — 60—70%, у новорожденных в возрасте до 14 дней — 89%, старше 14 дней — 61%. Прием с жирной пищей снижает скорость и степень всасывания. **Связывается** с белками плазмы — 34—38%; максимальные концентрации в крови после приема внутрь определяются через 30 — 90 мин.

При назначении внутрь 200 мг 6 р/сут стационарная концентрация в крови 1,5 мг/л; при в/в введении в дозе 5 мг/кг каждые 4 ч C_{max} — 1,9 мг/л, C_{min} — 0,1 мг/л. **Проникает** через ГЭБ: концентрация в спинномозговой жидкости у детей — 24% от содержания в плазме крови. Проходит через плаценту (концентрация в тканях ЦНС у 13-недельного плода — 0,01 мкмоль/л, что ниже эффективных противовирусных концентраций). **Объем распределения** у взрослых и детей — 1,4—1,7 л/кг (42—52 л/м^2). Накапливается в семенной жидкости, где его концентрации превышают сывороточные крови в 1,3—20,4 раза, но не влияет на выделение ВИЧ с семенной жидкостью и поэтому не может предупреждать передачу ВИЧ половым путем.

$T_{1/2}$ из клеток — 3,3 ч; из сыворотки крови у взрослых — около 1 ч (0,8—1,2 ч), при почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) — 1,4—2,9 ч, при циррозе — варьирует в зависимости от степени выраженной печеночной недостаточности; у детей в возрасте 2 нед—13 лет — 1—1,8 ч, до 14 дней — 3 ч, у новорожденных (матери которых получали зидовудин) — 13 ч. Метаболизирует в печени, где происходит конъюгация с глюкуроновой кислотой и образуется основной неактивный метаболит — 3'-азидо-3'—дезокси-5'-О-бета-D-глюкопиранурономзилтимидина (ГАЗТ).

В неизмененном виде **выводится** почками у взрослых 14—18%, у детей — 30%; в виде глюкуронида — 60—74%, у детей —

45%. Не кумулирует; при хронической почечной недостаточности возможно накопление метаболитов (конъюгатов с глюкуроновой кислотой), что повышает риск проявления токсического действия. У пациентов с циррозом печени и печеночной недостаточностью возможна кумуляция вследствие снижения интенсивности связывания с глюкуроновой кислотой.

Показания

ВИЧ-инфекция:

- Первичные проявления (стадия 2Б, 2В по классификации В.И. Покровского) при снижении содержания СД4 лимфоцитов ниже 400—500/мкл.
- Стадия инкубации (стадия 1).
- Стадия вторичных заболеваний (3А, 3Б, 3В).
- Стадия острой инфекции (2А).
- Дети без симптомов болезни, имеющие значительное снижение иммунного статуса.
- Профилактика профессионального заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом, и трансплацентарного ВИЧ-инфицирования плода.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Лейкопения (число нейтрофилов ниже 750/мкл).
- Анемия (Hb ниже 7,5 г/дл или 4,65 ммоль/л).

Предостережения

Во время лечения следует:

- контролировать состав периферической крови: 1 раз в 2 нед в течение первых 3 мес терапии, затем — 1 раз в мес (при снижении содержания гемоглобина более чем на 25% или уменьшении числа нейтрофилов более чем на 50% по сравнению с исходным — анализы крови проводят чаще);
- учитывать, что гематологические изменения появляются через 4—6 нед от начала терапии (анемия и нейтропения чаще развиваются при применении в высоких дозах — 1500 мг/сут у пациентов со снижением содержания Т-хелперов (Т4), с запущенной ВИЧ-инфекцией (при сниженном резерве костного мозга до начала терапии), нейтропенией, анемией, дефицитом витамина B_{12});
- учитывать, что у пациентов, получающих ЛС, могут развиться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции, поэтому они должны оставаться под наблюдением врачей.
- знать, что антиретровирусная терапия не предотвращает передачу ВИЧ при половом контакте и через инфицированную кровь;
- с осторожностью заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при угнетении костномозгового кроветворения;
- дефиците витамина B_{12} или фолиевой кислоты;
- печеночной недостаточности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы канальцевой секреции	Удлинение $T_{1/2}$ зидовудина
Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т.ч. ацетилсалициловая кислота, морфин, кодеин, индометацин, оксазепам, циметидин, клофибрат)	Повышение концентрации зидовудина в плазме
Лекарственные средства, применяемые против ВИЧ (особенно ламивудин)	Синергидное действие в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток
Нефротоксические ЛС, средства, подавляющие функцию костного мозга (пентамидин, амфотерицин, ганцикловир, винкристин, винбластин), лучевая терапия	Увеличение риска токсического действия зидовудина
Парацетамол	Увеличение частоты возникновения нейтропении вследствие угнетения метаболизма зидовудина (оба ЛС глюкуронируются)

Группы и ЛС	Результат
Рибавирин	Подавление фосфорилирования зидовудина до трифосфата (не рекомендуется применять одновременно)
Ставудин	Антагонистическое действие при соотношении молярных концентраций ставудина и зидовудина 20:1 (не рекомендуется одновременный прием)
Флуконазол	Увеличение концентрации флуконазола

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** гастралгия, тошнота, рвота, диарея, анорексия, метеоризм, панкреатит, извращение вкуса, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гиперкреатининемия.
- **ЦНС —** бессонница, депрессия, повышенная утомляемость, головная боль, периферическая нейропатия, парестезии, астенический синдром, сонливость.
- **Система кроветворения —** анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.
- **Опорно-двигательный аппарат** — миалгия.
- **Другие реакции —** кардиалгия, повышение активности сывороточной амилазы, лихорадка, развитие вторичной инфекции, учащение мочеиспускания, озноб, кашель.

Способ применения и дозы

Внутрь. Дозирование сиропа для приема внутрь производится при помощи специального перорального шприца, поставляемого с каждой бутылочкой.

При снижении содержания гемоглобина на 25% от исходного уровня, числа нейтрофилов на 50% от исходного — суточную дозу уменьшают в 2 раза или временно отменяют. После восстановления показателей доза может быть вновь увеличена до исходных суточных значений. Лечение прекращают, если содержание гемоглобина меньше 7,5 г/дл или число нейтрофилов ниже 750/мкл.

Пересчет дозы для детей проводят по специальным таблицам (рост и масса тела), не реже одного раза в 2 мес. При развитии анемии (снижение содержания гемоглобина на 2 г/дл) или нейтропении, которые определяются в двух анализах с интервалом в 24 ч, или уменьшении количества тромбоцитов до 50000/мкл, дозу снижают на 30% (до 120 мг/м^2 каждые 6 ч).

Прекращение лечения у детей: при снижении содержания гемоглобина ниже 8 г/дл; снижении количества нейтрофилов до 500/мкл в двух последовательных анализах с интервалом в 24 ч; уменьшении количества тромбоцитов до 25000/мкл или при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. После стабилизации гематологических параметров лечение возобновляют в меньших дозах.

Передозировка

Симптомы: усиление проявлений описанных побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия, непрерывный гемодиализ.

Синонимы

Азидотимидин (Россия), Вудазидин (Россия), Каназол (Югославия), Орунгал (Бельгия), Румикоз (Россия)

Зитролид® (Zitrolid)

Щелковский витаминный завод (Россия)

Азитромицин (Azithromycin)

Макролиды

Капс. 250 мг № 6
Капс. 500 мг № 3
Капс. 500 мг № 6

Антимикробная активность

Связывается с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка. Замедляет рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие). В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении ряда грамположительных бактерий: *S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae*, стрептококки групп C, F и G, *Staphylococcus aureus, S. epidermidis*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *H. influenzae, H. parainfluenzae* и *H. ducreyi, M. catarrhalis, Bordetella pertussis, B. parapertussis, N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis, Brucella melitensis, C. jejuni, H. pylori, Gardnerella vaginalis*. Действует на чувствительные анаэробные микробы: *Clostridium spp., Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp.* Эффективен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в том числе: *Legionella pneumophila, C. trachomatis* и *C. pneumoniae, M. pneumoniae, U. urealyticum, Listeria monocytogenes, T. pallidum, Borrelia burgdoferi.*

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью (примерно в 300 раз устойчивей эритромицина) в кислой среде и липофильностью. C_{max} в сыворотке достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Концентрация Зитролида® в тканях и в клетках в 10—50 раз выше, чем в сыворотке. **Связывание** с белками крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7—50%.

Метаболизируется в печени путем деметилирования. Хорошо **проникает** в дыхательные пути, ЛОР-органы, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях и длительный $T_{1/2}$ обусловлены низким связыванием с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в кислой среде, окружающей лизосомы. Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для эрадикации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют Зитролид® в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза под влиянием бактериальных агентов. Концентрация Зитролида® в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%), и коррелирует с выраженностью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, не оказывает существенного влияния на их функцию. Зитролид® проникает внутрь нейтрофилов и создает в них высокие концентрации, таким образом, увеличивая фагоцитарную активность против хламидий и др. патогенов.[1] Зитролид® тормозит образование альгината биопленок, которые формируют *P. aeruginosa*, за счет ингибирования одного из участвующих в синтезе ферментов — гуанозин-D-маноза-дегидрогиназы. Именно данный эффект обеспечивает клиническую эффективность Зитролида® при диффузном панбронхиолите.[2] Зитролид® сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы и обладает постантибиотическим эффектом, что и позволяет использовать короткие (3- и 5-дневные) курсы лечения, а также использовать длительные интервалы внутри схем.

Элиминация из сыворотки проходит в два этапа: $T_{1/2}$ составляет 14—20 ч между 8 и 24 ч после приема препарата и 41 ч в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

Выводится в основном с желчью в неизменном виде, небольшая часть выводится через почки.

Показания

- Инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, сочетанные инфекции, ранние формы сифилиса при непереносимости бета-лактамных антибиотиков, шанкроид.

[1] Moore L., Summers P., Humbert J., et al. Synergism between azithromycin and TNF-primed PMNs in cidal activity against Chlamidia. In: The 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Atlanta, 1990: abstr. 157.

[2] Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов. Макролиды в современной клинической практике.

- Инфекции верхних дыхательных путей: бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: острый бронхит и обострения хронического бронхита, требующие антибактериальной терапии; внебольничная пневмония и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями.
- Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы.
- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori.*

Противопоказания

- Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.

Предостережения

Во время лечения следует учитывать, что наблюдаемые побочные явления и изменения показателей исчезают или нормализуются через 2—3 нед после прекращения лечения.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности, только в случае когда ожидаемый эффект от терапии превышает потенциальный риск для плода;
- при кормлении грудью (клинический опыт применения не достаточен).

Побочные эффекты

При применении Зитролида® побочные явления встречаются редко.

- **ЖКТ —** вздутие, металлический привкус во рту, тошнота, рвота, понос, боль в животе; возможно умеренное обратимое повышение активности трансаминаз.
- **Кожные покровы —** кожные высыпания.

Способы применения и дозы

Внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды (одновременный прием пищи снижает всасывание азитромицина).

Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы)	внутрь	500 мг	однократно в течение 3 дней
Хроническая мигрирующая эритема	внутрь	1-й день 1 г, затем — 500 мг со 2-го по 5-й день	1 р/сут в течение 5 дней
Инфекции, передающиеся половым путем: урогенитальный хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сочетанные инфекции	внутрь	1-й день 1 г, затем по 500 мг в течение 4-х дней или по 1 г в 1-й, 7-й и 14-й дни	курсовая доза — 3 г курсовая доза — 3 г
заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori**	внутрь	1 г	однократно в сутки в течение 3 дней

В сочетании с антисекреторным средством и другими лекарственными средствами по решению врача.

Зитролид® можно назначать детям, чей вес превышает 25 кг. По схеме 1 капсула 1 р/сут в течение 3-х дней из расчета: 10 мг/кг массы тела. Курсовая доза — 30 мг/кг массы тела.

Регистрационное удостоверение
Р № 000756/01-2001 от 26.10.2001

Изоконазол (Isoconazole)

Азолы

Супп. ваг. 0,6 г
Крем 1%

Антимикробная активность

Активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных и плесневых грибов, возбудителя эритразмы. Ингибирует синтез эргостерина и изменяет состав мембраны микробной клетки.

Показания

- Дерматомикозы: трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидоз.

- Грибковые поражения, вызванные плесневыми грибами.
- Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения
Во время лечения следует:
- избегать попадания в глаза;
- учитывать, что вагинальные шарики не применяют в период менструации.

Побочные эффекты
- **При местном применении —** раздражение, жжение.
- **Аллергические реакции**.

Способы применения и дозы
Наружно. Крем наносят на пораженные участки кожи. При поражении пальцев рук и ног рекомендуется накладывать марлевую повязку с изоконазолом.

Интравагинально, суппозиторий вводят глубоко во влагалище в положении лежа.

Дерматомикозы: трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидоз, поражения, вызванные плесневыми грибами.	наружно	наносят на пораженные участки кожи 1 р/сут	1 р/сут; курс лечение — не менее 4 нед, при застарелых инфекциях — длительное
Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища	интравагинально	0,6 г	1 р/сут (вечером); курс лечения — 3 дня

Синонимы
Гино-травоген овулум (Германия), Травоген (Германия)

Изониазид (Isoniazid)

Производные ГИНК

Р-р д/ин. 10%
Табл. 100 мг; 200 мг

Антимикробная активность
Активен в отношении *M. tuberculosis*, особенно быстро размножающихся микроорганизмов (в т.ч. расположенных внутриклеточно).

Оказывает бактерицидное действие, обусловленное угнетением синтеза миколиевых кислот, являющихся важнейшим компонентом клеточной стенки микобактерий.

Фармакокинетика
При приеме внутрь хорошо **всасывается** из ЖКТ в высокой степени. Пища снижает всасывание. Время достижения C_{max} — 2 ч.

Связывание с белками плазмы — 80%.

Проникает во многие ткани и жидкие среды организма, включая СМЖ.

Биотрансформируется в печени путем ацетилирования до неактивных продуктов.

Выводится почками около 30% (половина — в неизмененном виде), а также с желчью.

$T_{1/2}$ в крови — 3—5 ч. При многократном применении $T_{1/2}$ уменьшается до 2—3 ч.

Показания
- Лечение и профилактика туберкулеза различной локализации у взрослых и детей (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Эпилепсия, эпилептический синдром.
- Полиомиелит (в т.ч. в анамнезе).
- Бронхиальная астма.
- Псориаз.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Гепатит, цирроз печени.
- Флебит (для в/в введения).

Особенности применения
- Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с др. противотуберкулезными ЛС.
- В связи с разной скоростью метаболизма у разных лиц перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию активного вещества в крови и моче.

- При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах.

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- кормлении грудью;
- новорожденным;
- нарушении функции печени;
- при почечной недостаточности;
- с тяжелой формой сердечной недостаточности;
- с артериальной гипертензией;
- с ИБС;
- с распространенным атеросклерозом;
- с заболеваниями нервной системы;
- с гипотиреозом.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Витамин B_6	Уменьшение риска развития побочных эффектов
Глутаминовая кислота	Уменьшение риска развития побочных эффектов
Ингибиторы МАО	Увеличение риска развития побочных эффектов
Циклосерин	Несовместимость

Совместим со всеми противотуберкулезными средствами (кроме циклосерина).

Побочные эффекты

- **ЦНС —** головная боль, головокружение, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия, психозы. У пациентов с эпилепсией могут учащаться припадки.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, токсический гепатит.
- **ССС —** сердцебиение, стенокардия, повышение АД.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд.
- **Другие реакции —** гинекомастия, меноррагия.

Способ применения и дозы

Внутрь после еды. **В/м**.

В/в применяют в виде 10% раствора, вводят в течение 30—60 сек, затем необходим постельный режим в течение 1—1,5 ч.

При беременности и при тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ИБС и артериальной гипертензии не следует назначать в дозах более 10 мг/кг.

Детям назначают по 5—15 мг/кг/сут, кратность приема — 1—2 р/сут, максимальная доза — 500 мг/сут.

Передозировка

Симптомы: периферическая полинейропатия, судороги , нарушение функции печени.

Лечение: при периферической полинейропатии — витамины B_6, B_1, B_{12}, АТФ, глутаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиопроцедуры; при судорогах — в/м витамин B_6 — 200—250 мг, в/в 40% раствор глюкозы — 20 мл, в/м 25% раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам; при нарушении функции печени — метионин, липамид, АТФ, витамин B_{12}.

Синонимы

Изониазид-АКОС (Россия), Изониазид-Дарница (Украина)

Имипенем/Циластатин (Imipenem/Cilastatin)

Карбапенемы

Пор. д/инф.
Пор. д/ин.

Антимикробная активность

Выпускается в равном соотношении (1:1) с циластатином, являющимся ингибитором дегидропептидазы — фермента, разрушающего имипенем в почечных канальцах.

Наиболее активен в отношении *Enterobacteriaceae, S. pneumoniae* (в том числе пенициллинорезистентных штаммов), *Streptococcus spp., S. aureus, Staphylococcus spp., H. influenzae, N. gonorrhoeae, N.meningitidis*, листерий, анаэробов.

Умеренно активен в отношении *P. aeruginosa, Acinetobacter spp., E. faecalis*

Не действует на оксациллинрезистент-

ные стафилококки, *E. faecium*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*.

Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют 55 мг/л. $T_{1/2}$ в крови — 1 ч. Примерно на 20% связан с белками плазмы. Быстро и хорошо **проникает** в большинство тканей и жидкостей организма, концентрации в тканях составляют в среднем 40—60% от его концентрации в крови. Проникает через ГЭБ при менингите. Не метаболизирует в организме. За сутки с мочой **выводится** 75% введенной дозы ЛС.

Показания

- Тяжелые и опасные для жизни госпитальные инфекции, в том числе в отделениях реанимации и интенсивной терапии (пневмония, в том числе у пациентовна ИВЛ, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные, гинекологические, послеоперационные раневые инфекции, сепсис).
- Осложненная пневмония (деструкция, абсцесс, эмпиема).
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции на фоне нейтропении.
- Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*.
- Инфекции, вызванные резистентными к цефалоспоринам III—IV поколения энтеробактериями.

Противопоказания

Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с заболеваниями ЦНС;
- в период кормления грудью;
- пожилого возраста;
- с нарушением функции почек.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Другие антимикробные средства	Фармацевтическая несовместимость*
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Незначительное увеличение концентрации в плазме и $T_{1/2}$ имипенема
Пенициллины, цефалоспорины, меропенем, азтреонам	Возможна перекрестная аллергия
Соли молочной кислоты	Несовместимость*
Ганцикловир	Повышение риска развития генерализованных судорог

* Не смешивать в одной емкости.

Побочные эффекты

Обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов и цефалоспоринов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЦНС** — тремор, судороги, головная боль, головокружение.
- **Местные реакции** — флебиты при в/в введении.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, билирубина.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Почки** — повышение мочевины и креатинина в крови.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции —** вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

Способ применения и дозы

В/в в виде медленной инфузии (60 мин) в дозе 500—1000 мг 3—4 р/сут.

У детей: при массе тела менее 40 кг — 15—25 мг/кг 4 р/сут.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота, судороги.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Тиенам (Нидерланды)

Индинавир (Indinavir)

Ингибиторы протеаз

Капс. 0,2 г; 0,4 г

Антимикробная активность

Активен в отношении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

Подавляет репликацию ВИЧ, в т.ч. при резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы. Связываясь с активным центром, ингибирует протеазу ВИЧ-1 (и, в меньшей степени, протеазу ВИЧ-2), принимающую участие в сборке вирусного вириона (который считают транспортной формой вируса) на выходе из пораженной клетки. В результате угнетения активности ВИЧ-протеазы формируются неактивные вирусные частицы.

Фармакокинетика

После приема внутрь натощак быстро **всасывается** (калорийная пища, особенно богатая жирами и белками, замедляет всасывание). Максимальные концентрации в крови достигаются через 45—50 мин. **Связывается** с белками плазмы — 60%.

Подвергается **метаболизму** в печени с участием цитохрома P450 изофермент CYP3A4 с образованием 6 продуктов окисления и одного конъюгата с глюкуроновой кислотой.

$T_{1/2}$ в крови — 1,5—2 ч. Не кумулирует. Около 80% принятой дозы **выводится** в виде метаболитов (примерно в одинаковом соотношении с мочой и с желчью), и 20% выводится почками в неизмененном виде. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается замедление $T_{1/2}$ до 2,8 ч.

Показания

Заболевания, вызванные ВИЧ-1, у взрослых:

- не получавших ранее терапии антиретровирусными средствами (в сочетании с антиретровирусными средствами или в виде монотерапии в начале лечения пациентов, которым назначение аналогов нуклеозида клинически нецелесообразно);
- получавших ранее антиретровирусные средства и имеющих противопоказания или резистентность к ЛС—ингибиторам обратной транскриптазы (в сочетании с антиретровирусными средствами или в качестве монотерапии).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует:

- для обеспечения адекватной гидратации и профилактики нефролитиаза выпивать 1,5—2 л жидкости в сутки;
- контролировать активность амилазы, АЛТ, АСТ, концентрацию билирубина и глюкозы в плазме;
- соблюдать осторожность при назначении пациентам с гемофилией (известны отдельные случаи возникновения спонтанных кровотечений неизвестной этиологии).

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при гемофилии;
- печеночной недостаточности;
- детского и пожилого возраста.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы обратной транскриптазы	Усиление (взаимно) эффекта ингибиторов обратной транскриптазы
Астемизол, мидазолам, терфенадин, тиазолад, цизаприд	Снижение скорости метаболизма и повышение токсичности (риск возникновения сердечных аритмий)
Диданозин	Увеличение риска возникновения токсических эффектов диданозина
Зидовудин	Увеличение AUC индинавира на 13%; зидовудина — на 17%
Зидовудин и ламивудин (комбинация)	Увеличение AUC зидовудина на 36%, снижение AUC ламивудина на 6%

Группы и ЛС	Результат
Кетоконазол	Увеличение концентрации индинавира
Рифабутин	Увеличение концентрации рифабутина
Рифампицин	Снижение концентрации индинавира

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** афтозный стоматит, абдоминальные боли, изжога, диарея, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, нарушение вкуса, повышение активности АСТ, АЛТ, холецистит (в т.ч. калькулезный), холестатический гепатит, гипербилирубинемия (общий билирубин более 2,5 мг/дл за счет непрямого билирубина).
- **ЦНС —** астенический синдром, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, гипестезия, нарушения сна (сонливость), нервозность, депрессия, парестезии, тремор, периферическая полинейропатия.
- **Мочевыделительная система —** дизурия, никтурия, нефролитиаз, боли в области почек, гематурия, протеинурия, гиперкреатининемия.
- **Система кроветворения —** гемолитическая анемия; спонтанные кровотечения у пациентов с гемофилией А и В (получавших ингибиторы протеаз).
- **Опорно-двигательный аппарат** — артралгия, миалгия, мышечные судороги, ригидность мышц конечностей, боль в груди.
- **Дыхательная система —** кашель, нарушение дыхания, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, пневмония.
- **Кожные покровы —** сухость кожи, зуд, дерматит (в т.ч. контактный, себорейный).
- **Другие реакции —** лимфоаденопатия, лихорадка, потливость, гриппоподобный синдром.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи, запивая водой.

При печеночной недостаточности, циррозе, нефролитиазе необходимо уменьшение дозы индинавира до 600 мг через 8 ч.

Синонимы
Криксиван (Нидерланды)

Ирунин (Irunin)

Верофарм (Россия)

Итраконазол (Itraconazole)

Антимикотики

Капс. 100 мг № 10

Противогрибковая активность

- дерматофиты *(Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton ftoccosum)*
- дрожжевые и дрожжеподобные грибки *(Pityrosporum spp., Candida spp., включая C. albicans, C. giabrata и C. krusei)*
- плесневые грибки *(Cryptococcus neoformans, Aspergitfus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis).*

Фармакокинетика

Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 3—4 часов после приема внутрь. Выведение из плазмы является двухфазным с конечным периодом полувыведения от 1 до 1,5 дней. Выведение с калом составляет от 3 до 18 % дозы. Выведение почками составляет менее 0,03 % дозы. Примерно 35 % дозы выделяется в виде метаболитов с мочой в течение 1 недели.

Ирунин обнаруживается в кератине ногтей уже через одну неделю после начала лечения и сохраняется по крайней мере в течение 6 месяцев после завершения 3-х месячного курса терапии.

Клинические результаты лечения Ирунином становятся очевидными через 2—4 недели после прекращения терапии в случае микозов кожи и через 6—9 мес в случае онихомикоза (по мере смены ногтей).

Итраконазол метаболизируется печенью с образованием большого количества метаболитов. Одним из таких метаболитов является гидрокси-итраконазол, который обладает сравнимым с итраконазолом противогрибковым действием in vitro.

Показания

- Дерматомикозы и дерматофитозы, включая тяжелые поражения кистей, стоп, онихомикозы.
- Кандидомикозы.
- Разноцветный лишай.
- Паховая эпидермофития.
- Кандидозы кожи и слизистых оболочек.
- Вульвовагинальный кандидоз.
- Грибковый кератит.
- Глубокие и системные микозы.

Противопоказания

Ирунин противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к препарату или его составным частям. С осторожностью назначать беременным и кормящим женщинам.

Предостережения

Ирунин не следует принимать пациентам с хронической сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания в анамнезе. Одновременный прием итраконазола с блокаторами кальциевых каналов может снижать их метаболизм. При пониженной кислотности желудка абсорбция Ирунина нарушается.

Особенности применения

Поскольку клинических данных о применении Ирунина в капсулах у детей недостаточно, рекомендуется использовать Ирунин только в том случае, если возможная польза превосходит потенциальный риск.

Взаимодействия

Биодоступность итраконазола и гидрокси-итраконазола значительно снижается при взаимодействии с рифампицином, рифабутином и фенитоином, что приводит к существенному уменьшению эффективности препарата. Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, расщепляемых ферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в том числе и побочных эффектов.

Препараты, которые **нельзя** назначать одновременно с итраконазолом: терфенадин, астемизол, мизоластин, цисаприд, триазолам и пероральный мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, расщепляемые ферментом CYP3A4, ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (симвастатин и ловастатин).

При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов необходимо соблюдать осторожность, так как метаболизм блокаторов кальциевых каналов может быть снижен.

Применение Ирунина водителями транспорта и другими лицами, профессия которых связана со скоростью и высокой точностью движения, не влияет на их работоспособность.

Побочные эффекты

Наиболее часто отмечаемыми побочными реакциями в связи с применением итраконазола были реакции со стороны жедудочно-кишечного тракта (диспепсия, тошнота, боль в животе, запор). Менее часто отмечались: головная боль, обратимое повышение печеночных ферментов, гепатит, нарушение менструального цикла, головокружение, аллергические реакции (такие как зуд, сыпь, крапивница и ангионевротический отек), периферическая нейропатия, синдром Стивенса—Джонсона, алопеция, гипокалиемия, отеки.

Способ применения и дозы

В клинической практике при лечении Ирунином применяется схема **пульс-терапии** — по 2 капсулы 2 р/сут в течение недели с последующим трехнедельным перерывом. Рекомендуемая общая продолжительность пульс-терапии при онихомикозах кистей составляет 2 мес, при онихомикозах стоп и сочетанном поражении 3—4 мес, в зависимости от степени выраженности процесса.

При непрерывном лечении Ирунин принимают по 2 капсулы в день (по 200 мг 1 р/сут) в течение 3-х мес.

Для оптимальной абсорбции препарата необходимо принимать Ирунин в капсулах сразу после еды.

Поражения высококератинизированных областей такие как, например, эпидермо-

Показание	Доза	Продолжительность
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 р/сут или 200 мг 1 раз в сутки	1 день 3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 р/сут	7 дней
Дерматомикоз гладкой кожи	200 мг 1 р/сут или 100 мг 1 р/сут	7 дней 15 дней
Оральный кандидоз	100 мг1 р/сут	15 дней
Грибковый кератит	200 мг1 р/сут	21 день

фития кистей и стоп, требуют дополнительного лечения в течение 15 дней в дозах по 100 мг в сутки.

Системные микозы

(рекомендуемые дозировки варьируют в зависимости от вида инфекции)

Показание	Доза	Средняя продолжительность	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 р/сут	2—5 мес	Увеличить дозу до 200 мг 2 р/сут в случае инвазивных или диссеминированных форм
Кандидоз	100—200 мг 1 р/сут	от 3 нед до 7 мес	
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 р/сут	от 2 мес до 1 г	
Криптококковый менингит	200 мг 2 р/сут		Поддерживающая терапия 200 мг 1 р/сут
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 р/сут до 200 мг 2 р/сут	8 мес	
Споротрихоз	100 мг 1 р/сут	3 мес	
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 р/сут	6 мес	
Хромомикоз	100—200 мг 1 р/сут		
Бластомикоз	от 100 мг 1 р/сут до 200 мг 2 р/сут		

При угрожающих жизни инфекциях — 200 мг 3 р/сут в течение 3 сут.

Сопутствующие поражения гладкой кожи и слизистых оболочек разрешаются в течение первых 10—15 дней с момента начала терапии, прекращается мучительный зуд, уменьшается шелушение, исчезают гиперемия, инфильтрация. Пациенты отмечают хорошую переносимость препарата. Побочные явления (тошнота, диспепсия) мало выражены.

Передозировка

Данные отсутствуют. При случайной передозировке следует в течение первого часа после приема внутрь провести промывание желудка, и, если это необходимо, назначить активированный уголь. Лечение симптоматическое.

Итраконазол не выводится при гемодиализе.

Какого-либо специфического антидота не существует.

Регистрационное удостоверение
Р № 001638/01 от 19.08.2002

Итраконазол (Itraconazole)

Азолы

Капс. 0,1 г
Р-р орал. 10 мг/мл

Антимикробная активность

Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*), дрожжевых грибов *Candida* (включая *C. albicans, C. glabrata, C. krusei*), плесневых грибов (*C. neoformans, Aspergillus, Histoplasma spp., P. brasiliensis, S. schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium, B. dermatidis*). Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов.

Фармакокинетика

При приеме внутрь достаточно полно **всасывается** из ЖКТ. Обладает высокой биодоступностью, которая снижается при почечно-печеночной недостаточности, СПИДе, нейтропении, после трансплантации органов.

Максимальные концентрации в крови

определяются через 3—4 ч. Стационарные концентрации в плазме при длительном применении создаются через 1—2 нед. и составляют при приеме 100 мг 1 р/сут 0,4 мг/л; при приеме 200 мг 1 р/сут — 1,1 мг/л, 200 мг 2 р/сут — 2 мг/л. **Связывается** с белками плазмы — 99,8%.

Проникает в ткани и органы, содержится в секрете сальных и потовых желез. Концентрация итраконазола в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке, скелетных мышцах в 2—3 раза превышает его концентрацию в плазме; в тканях, содержащих кератин, — в 4 раза.

Терапевтическая концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2—4 нед после прекращения 4 нед курса лечения. Терапевтическая концентрация в кератине ногтей достигается через 1 нед после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после окончания 3-х мес курса лечения. Низкие концентрации определяются в сальных и потовых железах кожи. **Метаболизируется** в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. активного (гидроксиитраконазола).

Выведение: почками в течение 1 нед (35% в виде метаболитов, 0,03% — в неизмененном виде) и через кишечник (3—18% в неизмененном виде). $T_{1/2}$ — 1—1,5 дня.

Показания

- Микозы кожи, слизистой полости рта и глаз, тропический микоз.
- Вульвовагинальный кандидоз.
- Онихомикоз, вызванный дерматофитами и/или дрожжами.
- Системный аспергиллез.
- Кандидоз.
- Криптококкоз (в т.ч. криптококковый менингит).
- Гистоплазмоз.
- Споротрихоз.
- Паракокцидиоидоз, бластомикоз.
- Отрубевидный лишай.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует:

- учитывать, что у пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов, нейтропенией) может потребоваться увеличение дозы;
- пациентам с циррозом печени и/или почечной недостаточностью итраконазол назначать под контролем его концентрации в плазме и только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск поражения печени;
- при приеме более 1 мес контролировать функции печени;
- женщинам репродуктивного возраста использовать адекватные методы контрацепции;
- при развитии нарушения функции печени или периферической нейропатии отменить итраконазол.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при циррозе печени;
- с хронической почечной недостаточностью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, холинолитики, H_2-блокаторы	Снижение всасывания итраконазола (необходимый интервал между приемом ЛС 2 ч)
Индукторы микросомального окисления в печени (рифампицин, фенитоин)	Снижение биодоступности итраконазола
Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450 3A (ритонавир, индинавир, кларитромицин)	Увеличение биодоступности итраконазола
ЛС, метаболизирующиеся с участием ферментов типа цитохрома 3a (терфенадин, астемизол, цизаприд; мидазолам, триазолам (для перорального приема), непрямые антикоагулянты, циклоспорин А, дигоксин, метилпреднизолон, варфарин, БМКК типа дигидропиридина, хинидин, такролимус и винкристин)	Усиление и удлинение эффекта итраконазола

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** диспепсия, тошнота, абдоминальные боли, анорексия, рвота, запоры, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гепатит, холестатическая желтуха.
- **ЦНС —** головная боль, головокружение, периферические нейропатии.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).
- **Другие реакции —** алопеция, дисменорея, гипокалиемия, утомляемость, окрашивание мочи в темный цвет, гиперкреатининемия, отечный синдром.

Способ применения и дозы

Внутрь, сразу после приема пищи, капсулы проглатывают целиком.

При поражении ногтей на ногах (независимо от наличия поражения ногтей на руках) проводят 3 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед. При поражении ногтей только на руках проводят 2 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед.

Эффективность лечения оценивается через 2—4 нед после прекращения терапии (при микозах), через 6—9 мес — при онихомикозах (по мере смены ногтей).

Синонимы

Ирунин (Россия), Итрамикол (Россия), Каназол (Югославия), Орунгал (Бельгия), Румикоз (Россия)

Канамицин (Kanamycin)

Аминогликозиды

Табл. 0,125 г; 0,25 г
Пор. лиоф. д/ин. 0,5 г; 1 г
Р-р д/ин. 5%
Пленка глазн. 1 мг

Антимикробная активность

Антибиотик широкого спектра действия. **Активен** в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, *E. coli, Shigella spp., Salmonella spp., Proteus spp., Enterobacter spp., K. pneumoniae, N. gonorrhoeae* и *meningitidis, Staphylococcus spp.*

Низкочувствительны *Pseudomonas spp.* Действует на штаммы *M. tuberculosis*, устойчивые к стрептомицину, ПАСК, изониазиду и др. противотуберкулезным ЛС. Не действует на *Streptococcus spp., Bacteroides* и др. анаэробные бактерии, дрожжевые грибы, вирусы и простейшие.

Оказывает бактерицидное действие (нарушает синтез белка в микробной клетке путем связывания с 30S субъединицей рибосомальной мембраны).

Фармакокинетика

При приеме внутрь не всасывается из ЖКТ и удаляется из кишечника с фекалиями в неизмененном виде. При в/м введении C_{max} — через 1—2 ч. Проникает в плевральную полость, синовиальную жидкость, бронхиальный секрет и желчь, а также проходит через плацентарный барьер. В норме канамицин не проникает через ГЭБ, однако при воспалении мозговых оболочек концентрация ЛС в СМЖ достигает 30—60% от таковой в плазме крови. $T_{1/2}$ — 2 ч. **Выводится** почками в количестве выше 80%.

Показания

Заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой:

- Туберкулез органов дыхания и внелегочный туберкулез, в случаях устойчивых микробактерий.
- Инфекции глаз: конъюнктивит, блефарит, кератит, язвы роговицы (местное применение).
- Подготовка к операциям на органах ЖКТ (деконтаминация кишечника).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим аминогликозидам).
- Неврит слухового нерва.
- Почечная/печеночная недостаточность.
- Беременность.
- Кишечная непроходимость (для приема внутрь).

Предостережения

Во время лечения следует:

- контролировать функцию почек, печени, вестибулярного аппарата и слуха (не реже 1 раза в неделю).

Следует иметь в виду, что у ряда пациентов необратимая частичная или полная глухота может сформироваться уже после окончания лечения.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- дети первого месяца жизни и недоношенные.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Миорелаксанты	Усиление и удлинение действия миорелаксантов
Гентамицин, мономицин, полимиксин, стрептомицин, флоримицин, фуросемид	Усиление нефро- и ототоксичности (нельзя принимать совместно или последовательно)

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** кожная сыпь и другие.
- **Органы чувств —** ототоксичность, глухота.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени.
- **Мочевыделительная система —** нефротоксичность, цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия.
- **Другие реакции —** парестезии, нервно-мышечная блокада.
- **При местном применении на конъюнктиву —** ощущение инородного тела в глазу (в течение 3—5 мин), слезотечение, отек и гиперемия век.

Способ применения и дозы

В/в капельно, **в/м**, в полости и **перорально** (для местного действия).

В/в капельно, разовую дозу (0,5 г) растворяют в 200 мл 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 60—80 кап/мин. При проведении перитонеального диализа растворяют 1—2 г в 500 мл диализирующей жидкости.

Конъюнктивально. Пленку при помощи чистого офтальмологического пинцета извлекают из флакона или пенала и, оттянув пальцами свободной руки нижнее веко, закладывают ее в образовавшееся пространство между веком и глазным яблоком. Затем веко отпускают и удерживают глаз в спокойном (неподвижном) состоянии в течение некоторого времени (30—60 сек), которое необходимо для смачивания пленки и перехода ее в эластичное (мягкое) состояние.

Синонимы

Канамицин-АКОС (Россия), Умекан 1000 (Индия)

Карбенициллин (Carbenicillin)

Пенициллины

Пор. д/ин. 1 г

Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении стрептококков, пневмококков, грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), листерий, грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

Умеренно активен в отношении пенициллинчувствительных штаммов *S. aureus, Staphylococcus spp, H. influenzae*, некоторых — *E. coli, P. mirabilis, Shigella spp., Salmonella spp.*

Слабо активен в отношении *P. aeruginosa*.

Не действует на пенициллинрезистентные стафилококки, энтерококки, другие грамотрицательные бактерии, *Bacteroides spp.*

Не стабилен к бета-лактамазам. В настоящее время многие госпитальные штаммы *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* устойчивы к ЛС.

Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют около 30 мг/л. Карбенициллин на 50—60%

связывается с белками плазмы. $T_{1/2}$ в крови — 1,5 ч. С мочой **выводится** до 80% ЛС преимущественно в неизмененном виде. При почечной недостаточности выведение ЛС замедляется.

Показания

В настоящее время применение карбенициллина ограничено в связи с высоким уровнем устойчивости микроорганизмов к ЛС. Единственным показанием является инфекция, вызванная чувствительными к карбенициллину штаммами *P. aeruginosa*. В этом случае карбенициллин должен применяться только в комбинации с другими антипсевдомонадными средствами — аминогликозидами или фторхинолонами.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Предостережения

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической почечной недостаточностью требуется соблюдать особую осторожность при назначении карбенициллина из-за риска развития гипернатриемии, гипокалиемии. В процессе лечения необходимо регулярно мониторировать уровень электролитов в крови.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с нарушением функции почек;
- кровотечениями в анамнезе;
- с сердечной недостаточностью;
- с артериальной гипертензией.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость*
Антикоагулянты прямые и непрямые	Усиление действия антикоагулянтов
Антиагреганты	Усиление действия антиагрегантов
Бактериостатические антибиотики (в т.ч. антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, хлорамфеникол)	Уменьшение бактерицидного действия карбенициллина
НПВС	Повышение риска развития побочных эффектов
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации карбенициллина в плазме крови
Фибринолитики	Усиление действия фибринолитиков
Цефалоспориновые антибиотики	У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции.

* Нельзя смешивать в одной емкости.

Побочные эффекты

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Электролитные нарушения —** гипокалиемия, гипернатриемия.
- **Гематологические реакции —** кровоточивость.
- **Местные реакции —** боль при в/в введении, флебиты.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ССС** — тахикардия, аритмии, отеки.
- **ЖКТ** — тошнота, рвот, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко).

Способ применения и дозы

Применяется в виде в/в инфузии в дозе 5 г 5—6 р/сут.

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Карбенициллина динатриевая соль (Россия)

Кетоконазол (Ketoconazole)

Азолы

Табл. 0,2 г
Крем 20 мг/г
Мазь 2%
Шампунь 20 мг/г

Антимикробная активность

Активен в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов, диморфных грибов и эумицетов, возбудителей системных микозов.

Ингибирует синтез эргостерина и липидов мембраны (ТГ и фосфолипидов), необходимых для синтеза клеточной стенки грибов (грибы теряют способность к образованию нитей и колоний), и нарушении проницаемости клеточной стенки.

Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо **всасывается** (особенно в кислой среде желудка); при наружном применении практически не всасывается. Максимальная концентрация в крови достигается через 2 ч. **Связывается** с белками и эритроцитами. Проникает в спинномозговую жидкость.

Метаболизирует в печени. $T_{1/2}$ составляет 2—4 ч. **Выводится** в неизмененном виде и в виде неактивных метаболитов: за 4 суток 70% принятой дозы (57% — с калом, 13% — с мочой).

Показания

- Микозы кожи, волос и ногтей, вызванные дерматофитами и/или дрожжами (дерматофитоз, онихомикоз, кандидозная паронихия, разноцветный лишай, фолликулит, трихофитии).
- Микозы ЖКТ.
- Микозы глаз.
- Кожный лейшманиоз, себорейный дерматит, перхоть.
- Системные микозы (кандидоз, паракокцидиомикоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бластомикоз).
- Грибковый сепсис.
- Вагинальный кандидоз.
- Микозы у пациентов с иммунодефицитом (профилактика).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Острые заболевания печени.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует:

- избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз (при попадании шампуня в глаза необходимо промыть их водой);
- для предотвращения синдрома "отмены" при совместном длительном местном лечении глюкокортикостероиды использовать утром, кетоконазол — вечером, с последующей постепенной отменой глюкокортикостероидов в течение 2—3 нед.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при снижении функции коры надпочечников и гипофиза;
- тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, холинолитики, H_2-блокаторы	Снижение всасывания кетоконазола
Пероральные контрацептивы	Одновременное назначение пероральных контрацептивов с низким содержанием гормонов вызывает кровотечения
Амфотерицин В	Ослабление действия амфотерицина В
Астемизол, терфенадин, алкоголь	Не совместимы
Дифенин	Усиление токсичности
Изониазид, рифампицин	Снижение концентрации кетоконазола в крови
Кортикотропин	Снижение стимулирующего действия кортикотропина на надпочечники
ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению	Ингибирование микросомального окисления одновременно назначаемых ЛС и повышение их концентрации

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, токсический гепатит, транзиторное повышение уровня трансаминаз в крови.
- **ЦНС —** головная боль, головокружение, сонливость, фотофобия.
- **Аллергические реакции —** крапивница, кожный зуд, артралгия, парестезии, гипертермия и др.
- **Другие реакции —** гинекомастия, снижение либидо, олигоспермия, выпадение волос.
- **При местном применении** — раздражение кожи, чувство жжения, контактный дерматит; при применении шампуня — местное раздражение кожи, зуд, чувство жжения, повышенная жирность или сухость волос, выпадение волос.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды.

Наружно, крем наносят на пораженный участок кожи, захватывая также на 2 см здоровые участки, шампунь — на пораженные участки кожи и волос, затем через 3—5 мин смывают водой.

Средняя продолжительность лечения кандидомикозов и плесневых микозов — 2—3 нед, дерматофитии — 2—6 нед, отрубевидного лишая — 2—3 нед, паховой эпидермофитии и себорейного дерматита — 2—4 нед.

Синонимы

Микозорал (Россия), Низорал (Бельгия), Ороназол (Словения)

Кетоцеф (Ketocef)

Pliva (Хорватия)

Цефуроксим (Cefuroxime)

Цефалоспориновые антибиотики II поколения

Пор. лиоф. д/ин. 250 мг, фл. 5 шт.; 750 мг, фл. 5 шт.; 1,5 г, фл 5 шт.

Антимикробная активность

Является бактерицидным цефалоспориновым антибиотиком (нарушает синтез клеточной стенки бактерий), резистентным к действию большинства β-лактамаз. Обладает широким спектром противомикробного действия. Высокоактивен в отношении многих грамположительных аэробных бактерий: *Staphylococcus aureus*, включая пенициллиназо-образующие штаммы (за исключением штаммов, резистентных к метициллину), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*, стрептококки группы В (*S. agalactiae*). Среди грамотрицательных аэробных возбудителей к цефуроксиму чувствительны: *M. catarrhalis, H. influenzae* (включая штаммы, устойчивые к ампициллину), *H. parainfluenzae, E. coli, Klebsiella spp., P. mirabilis, P. rettgeri, N. gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу). Цефуроксим также активен в отношении анаэробных бактерий (*Peptococcus spp., Clostridium spp., Fusobacterium spp.,*). Большинство штаммов *B. fragilis* резистентны к антибиотику. К цефуроксиму не чувствительны: *C. difficile, Pseudomonas spp., Campylobacter spp., A. calcoaceticus, L. monocytogenes*, устойчивые к метициллину штаммы *S. aureus*, устойчивые к метициллину штаммы *S. epidermidis, Legionella spp., S. (Enterococcus) faecalis, M. morganii, P. vulgaris, Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., B. fragilis.*

Фармакокинетика

После в/м введения 750 мг C_{max} в плазме определяется через 45 мин и составляет 27 мкг/мл. При в/в введении в дозах 750 и 1500 мг, через 15 мин уровень антибиотика в плазме равен соответственно 50 и 100 мкг/мл, а концентрация ≥ 2 мкг/мл сохраняется на протяжении соответственно 5 и 8 ч. **Связывается** сывороточными белками на 40—50%. Распределяется по тканям, задерживаясь в межклеточном пространстве, а терапевтические концентрации обнаруживаются в моче, плевральной и синовиальной жидкостях, желчи, мокроте, в костной ткани, спинномозговой жидкости (при воспалении мозговых оболочек) и камерной влаге. $T_{1/2}$ из

сыворотки крови после в/м или в/в инъекции составляет около 80 мин. Около 89% введенной дозы **выводится** в неизменном виде через почки в течение 8 ч путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ удлиняется.

Показания

- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными к Кетоцефу микроорганизмами: острый и хронический бронхит, инфицированные бронхоэктазии, бактериальная пневмония, абсцесс легких, послеоперационные инфекции органов грудной клетки, синусит, тонзиллит, фарингит.
- Инфекции мочеполовых органов, вызванные чувствительными к Кетоцефу микроорганизмами: острый и хронический пиелонефрит, цистит, асимптоматическая бактериурия.
- Инфекции кожи и мягких тканей: целлюлит, рожистое воспаление, перитонит, раневые инфекции.
- Инфекции костей и суставов, вызванные *Staphylococcus aureus*.
- Сепсис, вызванный *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli, Haemophylus influenzae, Klebsiella spp.*
- Неосложненная и диссеминированная гонорея.
- Начало антибактериального лечения до идентификации возбудителя в качестве монотерапии и в сочетании с аминогликозидами или метронидазолом.
- Профилактика инфекционных осложнений при операциях на органах брюшной полости, таза, при ортопедических операциях, при операциях на сердце, легких, пищеводе и сосудах при повышенном риске инфекций.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к антибиотикам группы цефалоспоринов.
- Порфирия.

Предостережения

Цефуроксим нельзя смешивать в одном шприце с аминогликозидными антибиотиками.

Во время лечения следует:

- при длительном применении контролировать функцию почек (особенно при использовании высоких доз) и осуществлять профилактику дисбактериоза;
- проявлять особую осторожность при назначении цефуроксима больным с повышенной чувствительностью к антибиотикам группы пенициллина;
- больным с нарушенной функцией почек дозы определять в соответствии с клиренсом креатинина;
- учитывать, что кетоцеф может вызвать положительную пробу Кумбса и влиять на результаты определения глюкозы неэнзиматическими методами;
- учитывать при переходе от парентерального введения к приему внутрь тяжесть инфекции, чувствительность микроорганизмов и общее состояние пациента (если через 72 ч после приема цефуроксима внутрь не отмечается клинического улучшения, необходимо продолжить парентеральное введение).
- нельзя употреблять этанол.

После разведения кетоцефа приготовленный раствор можно хранить при комнатной температуре в течение 7 ч, в холодильнике — в течение 48 ч. Допускается применение пожелтевшего за время хранения раствора.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с почечной недостаточностью;
- кровотечениями и заболеваниями ЖКТ (в т.ч. в анамнезе, неспецифический язвенный колит);
- ослабленным и истощенным;
- при беременности, особенно в первые месяцы беременности (доказательств эмбриопатического или тератогенного действия кетоцефа нет);
- при кормлении грудью;
- периода новорожденности и недоношенным.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Повышение риска возникновения нефротоксических эффектов при одновременном применении с аминогликозидами
Аминогликозиды, раствор натрия бикарбоната 2,74%	Фармацевтически несовместим
Диуретики	Повышение риска возникновения нефротоксических эффектов при одновременном применении с диуретиками
Петлевые диуретики	Замедление канальцевой секреции, снижение почечного клиренса, повышение концентрации в плазме и увеличение $T_{1/2}$ цефуроксима при одновременном пероральном применении
Препараты, снижающие кислотность желудочного сока	Снижение всасывания цефуроксима и его биодоступности
Азлоциллин, ксилит, метронидазол	Фармацевтически совместим
Пробенецид	Снижение канальцевой секреции, уменьшение почечного клиренса, повышение C_{max}, $T_{1/2}$ и токсичности кетоцефа.

Побочные эффекты

Отмечаются редко и, как правило, носят слабовыраженный и обратимый характер.

- **Аллергические реакции —** реакции гиперчувствительности: кожная сыпь, крапивница, зуд, лихорадка, сывороточная болезнь (редко), анафилактическая реакция (крайне редко).
- **ЖКТ —** очень редко псевдомембранозный колит (определяется, если у больных во время или после завершения лечения препаратом отмечается сильный понос); транзиторное повышение содержания печеночных ферментов или билирубина в сыворотке крови, особенно у больных с имеющимися заболеваниями печени (в отдельных случаях).
- **Кожные покровы —** многоформная эритема, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
- **Система кроветворения —** снижение уровня гемоглобина, обратимая лейкопения с эозинофилией.
- **Местные реакции** — раздражение и боль в месте в/м инъекции и тромбофлебит после в/в введения (с целью избежания рекомендуется инъекции производить медленно).
- **Другие реакции —** суперинфекция резистентными к препарату бактериями или грибками (энтерококки, *Clostridium difficile*, *Candida*).

Способы применения и дозы

В/м (до 750 мг), **в/в** в виде кратковременной внутривенной инфузии (1,5 г/50 мл/30 мин) или медленно, непосредственно в соединительную трубку инфузионной системы.

Для приготовления суспензии для в/м введения к 250 мг цефуроксима добавляют 1 мл, к 750 мг — 3 мл воды для инъекций и осторожно встряхивают до получения непрозрачной взвеси.

Для приготовления растворов для в/в введения 250 мг антибиотика растворяют в не менее чем 3 мл воды для инъекций, 750 мг — в не менее чем 9 мл и 1,5 г — в 15 мл воды для инъекций. Для непродолжительных в/в инфузий (до 30 мин) 1,5 г цефуроксима можно растворить в 50 мл воды для инъекций.

Общие рекомендации по дозировке

Взрослые — по 750 мг в/в или в/м 3 р/сут; при более тяжелых инфекциях доза составляет 1,5 г 3 р/сут в/в; частота в/м или в/в инъекций может, при необходимости, быть увеличена до 6-часового интервала при общей суточной дозе 3—6 г.

Дети грудного и более старшего возраста — 30—100 мг/кг/сут в 3—4 введения; для большинства инфекций достаточна доза до 60 мг/кг/сут.

Новорожденные — 30 мг/кг/сут в 2—3 введения; в течение первых нескольких недель жизни $T_{1/2}$ цефуроксима из сыворотки крови может в 3—5 раз превышать соответствующий показатель у взрослых.

Инфекционные заболевания у взрослых	в/в	750 мг — 1,5 г	каждые 8 или 6 ч, в зависимости от тяжести инфекции

Инфекционные заболевания у детей	в/в	30—100 мг/кг/сут (чаще всего 60 мг/кг/сут), при клиническом улучшении 100 кг/кг/сут	в 3—4 приема
Гонорея	в/м	1,5 г или 750 мг	однократно (1,5 г) или в 2 различных места (750 мг)
Профилактика инфекционных осложнений в хирургии при операциях на органах брюшной полости, таза и ортопедических операциях	в/в	1,5 г, затем по 750 мг	1500 мг при индукции анестезии (1,5 г), затем через 8 и 16 ч после операции дополнительно — в/м 750 мг
Операции на сердце, легких, пищеводе и кровеносных сосудах	в/в	1,5 г, затем по 750 мг (в/м)	с индукцией наркоза (1,5 г), затем по 750 мг каждые 8 ч в течение последующих 48 ч

При полной замене сустава 1,5 г Кетоцеф в сухом виде можно добавить в каждый пакет с полимером метилметарилатного цемента перед введением жидкого мономера.

Режим дозирования при нарушении функции почек

Клиренс креатинина	Доза	Кратность приема
20 мл/мин	не подлежит изменению	не подлежит изменению
10—20 мл/мин	по 750 мг	2 р/сут
10 мл/мин	по 750 мг	1 р/сут

Больным, находящимся на гемодиализе, необходимо дополнительное введение 750 мг в конце каждого сеанса, при непрерывном перитонеальном диализе — по 750 мг 2 р/сут.

Р-р кетоцефа **совместим** с водными растворами, содержащими до 1% лидокаина гидрохлорида, растворами: натрия хлорида 0,9%, декстрозы 5% и 10%, хлорида натрия 0,18% и декстрозы 4%, декстрозы 5% и хлорида натрия 0,9%, декстрозы 5% и натрия хлорида 0,45%, декстрозы 5% и 0,225% натрия хлорида, 10% инвертированным сахаром в воде для инъекций, раствором Рингера, раствором лактата натрия и др.

Передозировка

Симптомы: раздражение центральной нервной системы, выражающееся в появлении конвульсий.

Лечение симптоматическое, проведение гемо- или перитонеального диализа.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 008590 от 28.07.1998

Кирин (Kirin)

Medochemie (Кипр)

Спектиномицин (Spectinomycin)

Аминоциклотолы

Пор. д/ин. 2 г

Антимикробная активность

Кирин активен в отношении 95% штаммов гонококка, на которые он оказывает бактерицидный эффект (МПК 7,5—20 мкг/мл). На другие микроорганизмы действует бактериостатически. Механизм действия связан с подавлением синтеза белка в микробной клетке. Кирин действует и на продуцирующие бета-лактамазу штаммы гонококка, в том числе резистентные к пенициллинам, макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам. К кирину практически не развивается устойчивость гонококка (сохраняется на одном и том же минимальном уровне более 20 лет).

Фармакокинетика

Кирин хорошо всасывается при в/м введении. При дозе 2 г максимальная концентрация 100 мкг/мл достигается через 1 ч. При дозе 4 г максимальная концентрация 160 мкг/мл достигается через 2 ч. Постоянная концентрация в плазме крови 15 мкг/мл сохраняется в течение 8 ч. Препарат не связывается с белками. $T_{1/2}$ 1,7—2 ч. Биотрансформации не подвергается. Экскретируется с мочой (70—100% дозы в течение 24—48 ч).

Показания

Урогенитальная гонорея.

Противопоказания
Повышенная чувствительность к спектиномицину.

Способ применения и дозы
К содержимому флакона (2 г) добавить 3,2 мл воды для инъекций и перемешать для получения 5 мл суспензии.

Взрослым при острой гонорее — 2 г (в тяжелых случаях — 4 г) в/м однократно, при хронической гонорее — 2 г двукратно с интервалом 24 ч.

Детям старше 2 лет — 40 мг/кг (не более 2 г) однократно.

Регистрационное удостоверение
П № 012833/01-2001 23.03.2001

Клабакс (Klabax)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Кларитромицин (Clarithromycin)

Макролиды

Табл. 250 мг

Антимикробная активность
Кларитромицин — полусинтетический антибиотик из группы макролидов. Противомикробное действие препарата обусловлено подавлением синтеза белка в микробной клетке путем взаимодействия с 50S рибосомальной субъединицей бактерий.

Кларитромицин обладает иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами. Кларитромицин превосходит другие макролиды по активности против стрептококков, стафилококков, хламидий, хеликобактера и микобактерий.

Показания
- Инфекции верхних дыхательных путей: тонзиллиты, синуситы и фарингиты.
- Инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в т.ч. атипичная), острый бронхит и обострение хронического бронхита.
- Кожные инфекции: фолликулит, фурункулез, импетиго, раневая инфекция.
- Инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum.*
- Инфекции, вызванные *Mycobacterium avium.*
- Состояния, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, в т. ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит.

Способ применения и дозы
Взрослые и дети старше 12 лет: по 250 мг 2 р/сут (при тяжелых инфекциях — по 500 мг 2 р/сут) в течение 7—14 дней.

Дети от 6 мес до 12 лет: суточная доза — 7,5 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза для детей —500 мг.

Препарат входит в состав схем эрадикации *Helicobacter pylori.*

Регистрационное удостоверение
П №012083/01-2000 от 06.07.2000

Кларитромицин (Clarithromycin)

Макролиды

Табл. п.о. 250 мг;. 500 мг
Табл. п.о. ретард 500 мг
Пор. лиоф. д/ин 500 мг
Пор. д/сусп. орал. 1,5 г; 2,5 г; 125 мг/5 мл
Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл

Антимикробная активность
Кларитромицин обладает широким спектром действия и является одним из наиболее эффективных и распространенных макролидов.

Высоко активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: стрептококков (*S. pneumoniae, S. pyogenes*), стафилококков (кроме MRSA), *Listeria spp., B. pertussis, P. acnes, C. perfringens*; факультативных внутриклеточных микроорганизмов: *C. pneumoniae, C. psittaci, C. trachomatis, L. pneumophila, M. pneumoniae, U. urealiticum*; грамотрицательных микроорганизмов: *M. catarrhalis, H. pylori, N. meningitidis, B. burgdorferi*, анаэробов. Активен против некоторых простейших (*T. gondii*).

Менее активен в отношении *H. influenzae, Bacteroides spp.* (в отношении *B. fragilis* не активен).

В концентрации, находящейся в пределах МПК, кларитромицин оказывает бактерицидное действие в отношении *S. pneumoniae, S. pyogenes* и *H. influenzae.*

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность составляет 55%. Пиковая концентрация в плазме крови после перорального приема 500 мг достигается через 2—3 ч и составляет 1,77—1,89 мг/л. При регулярном приеме внутрь максимальное значение равновесной концентрации (C_{ss}) неизменного ЛС и его метаболита через 2—3 суток в плазме составляет 2,4±0,7 и 0,7±0,2 мкг/мл соответственно. Прием пищи замедляет всасывание, не влияя на C_{max} и биодоступность. С белками плазмы связывается на 65—75%; при достижении плазменной концентрации выше 1 мкг/мл свободная фракция ЛС увеличивается. Концентрация кларитромицина в секретах (кроме слюны) и тканях значительно превышает сывороточную: в 39 раз в жидкости, выстилающей слизистую бронхов; в 8,8 раз в легочной ткани и перилимфе среднего уха; в 27,5 и 3,1 раза в слизистой бронхов и бронхиальном секрете соответственно; в 1,5 раза в синусах и в 33,1 раза в миндалинах. Однако наиболее высокие концентрации — в 471 и 16,4 раза превышающие сывороточные, — создаются в лизосомах альвеолярных макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитах. Тканевая тропность кларитромицина определяет и значительный объем распределения (V_d), достигающий 3,5 л/кг. ЛС проходит через плацентарный, но не гематоэнцефалический барьер, попадает в грудное молоко. $T_{1/2}$ при приеме внутрь составляет 3,7 ч, возрастая с увеличением дозы.

Кларитромицин подвергается **биотрансформации** в печени с участием ферментов системы цитохрома Р450; при этом образуются 8 метаболитов. Примерно 25% ЛС метаболизируется в 14-гидроксикларитромицин, определяющий антигемофильную активность ЛС, снижение которой можно наблюдать при значительном нарушении функции печени.

Продукты метаболизма и минимальная часть неизмененного ЛС элиминируется с желчью. Содержание активного ЛС в кале чаще незначительно, но может достигать 500 мг/кг, соответствуя концентрации телитромицина и других макролидов. Кларитромицин является единственным из макролидов, создающих клинически значимые концентрации в моче: через почки **выводится** 20—40% неизмененного ЛС и 10—15% в виде 14-гидроксикларитромицина.

Показания

- Инфекции нижних дыхательных путей (внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких).
- *H. pylori*-ассоциированная патология (язвенная болезнь, хронический гастрит, неязвенная диспепсия).
- Урогенитальные инфекции: уретрит, хламидиоз, микоплазмоз, гинекологические инфекции.
- МАС инфекции при СПИДе (лечение и профилактика).
- Муковисцидоз (средство комбинированной терапии).

Используется при непереносимости или неэффективности β-лактамов или фторхинолонов:

- Инфекции верхних дыхательных путей (острый и хронический синусит, средний отит, острый стрептококковый тонзилофарингит).
- Инфекции периодонта.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей (вызванные *S. aureus* и *S. pyogenes*).

Исследуемые показания:

- Ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром.
- Бронхиальная астма.

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- Возраст до 6 мес.
- Беременность и грудное вскармливание
- Одновременный прием цизаприда, пимо-

зида, терфенадина, линкосамидов, хлорамфеникола.

Предостережения

- Коррекция доз при выраженной почечной недостаточности (снижение КК до 30 мл/мин и менее) требует двукратного уменьшения дозы или интервала введения.
- Контроль ЭКГ при одновременном назначении с ЛС, удиняющими интервал QT, при наличии желудочковых аритмий.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

при почечной и/или печеночной недостаточности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
ЛС, метаболизирующиеся в печени при участии ферментов цитохромного комплекса Р450	Увеличение концентрации в крови ЛС
Зидовудин	Снижение всасывания зидовудина (между применением ЛС необходим интервал не менее 4 ч)
Пимозид, терфенадин, цизаприд	Не совместимы при одновременном применении

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** крапивница, синдром Стивенса—Джонсона и другие анафилактоидные реакции.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, боли в области живота, диарея, псевдомембранозный колит, стоматит, глоссит, увеличение активности ферментов печени, холестатическая желтуха.
- **Органы чувств —** шум в ушах, изменение вкуса.
- **ЦНС —** головокружение, головная боль, беспокойство, страх, бессонница, ночные кошмары.
- **Система кроветворения —** тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния) — редко.

Способ применения и дозы

Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Детям назначается в виде суспензии.

Продолжительность лечения составляет 5—14 дней; при тяжелом течении инфекций или в случае затруднения перорального применения — общая длительность курса 10 дней. Максимальная суточная доза для взрослых — 2 г.

Детям назначается в виде суспензии в дозе 7,5 мг/кг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 500 мг. Длительность курса лечения — 7—10 дней.

У пациентов с почечной недостаточностью, при КК менее 30 мл/мин — 250 мг в сутки (однократно), при тяжелых инфекциях — по 250 мг 2 р/сут. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы — 14 дней.

Передозировка

Симптомы: нарушение функции ЖКТ, головная боль, спутанность сознания.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

Синонимы

Биноклар (Бангладеш), Клабакс (Индия), Клацид (Франция, Италия), Клацид СР (Великобритания), *Фромилид (Словения)*

Клафоран (Claforan)

Laboratoires ROUSSEL-DIAMANT (Франция)

Цефотаксим (Cefotaxime)

Бета-лактамные антибиотики

Пор. д/ин. 1 г

Антимикробная активность

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — *N. gonorrhoeae*, N. *meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis и Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M. morganii),* грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).

Умеренно активен в отношении стафилококков.

Не действует на оксациллинрезистентные стафилококки, энтерококки, *P. aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

В настоящее время многие госпитальные штаммы грамотрицательных энтеробактерий, продуцирующих плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра или хромосомные бета-лактамазы класса С, устойчивы к цефотаксиму.

Фармакокинетика

У взрослых: через 5 мин. после однократного в/в введения 1г преп. концентрация в плазме крови составляет 100 мкг/мл. После в/м введения преп. в той же дозе макс. концентрация в плазме крови обнаруживается через 0,5 ч и составляет 20—30 мкг/мл.

Период полувыведения преп. составляет 1ч при в/в введении и 1—1,5 ч при в/м введении. Связывание с белками плазмы (преимущ. альбуминами) составляет в среднем 25—40%. Около 90% от введенной дозы выводится с мочой: 50% — в неизмененном виде и около 20% в виде метаболита дезацетилцефотаксима.

У пожилых: период полувыведения преп. увеличивается до 2,5 ч у пациентов старше 80 лет.

У взрослых с нарушенной функцией почек: объем распределения не изменяется, а период полувыведения не превышает 2,5 ч, даже на последних стадиях почечной недостаточности.

У детей, новорожденных и преждевременно родившихся младенцев: у детей уровень преп. в плазме и объем распределения аналогичны таковым у взрослых, получающих такую же дозу преп. в мг/кг массы. Период полувыведения преп. составляет 0,75—1,5 ч.

У новорожденных и преждевременно родившихся детей уровень преп. в плазме и объем распределения аналогичны таковым у детей. Средний период полувыведения цефотаксима составляет 1,4—6,4 ч.

Показания

Лечение инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к цефотаксиму:

- инфекции дыхательных путей;
- инфекции мочеполовых путей;
- септицемия, бактериемия;
- эндокардиты;
- интраабдоминальные инфекции (включая перитонит);
- менингит (за исключением листериозного) и др. инфекции ЦНС;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов.

Профилактика инфекций после хирургических операций на ЖКТ, урологических и акушерско-гинекологических операций.

Противопоказания

- гиперчувствительность к бета-лактамам;
- для форм, содержащих лидокаин:
  - — гиперчувствительность к лидокаину или др. местному анестетику амидного типа;
  - — внутрисердечные блокады без установленного водителя ритма;
  - — тяжелая сердечная недостаточность;
  - — в/в введение;
  - — дети в возрасте до 2,5 лет;
- беременность (цефотаксим проникает через плацентарный барьер);
- грудное вскармливание (цефотаксим проникает в грудное молоко); при необходимости назначения преп. грудное вскармливание следует прервать.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- периода новорожденности;
- при кормлении грудью (в незначительных концентрациях выделяется с молоком);
- с хронической почечной недостаточностью.

Взаимодействия

Пробеницид задерживает экскрецию и увеличивает плазменные концентрации цефалоспоринов. Как и в случае др. цефалоспоринов, цефотаксим может потенцировать нефротоксический эффект препаратов, обладающих нефротоксическим действием.

Во время терапии цефалоспоринами возможно появление положительной пробы Кумбса.

Рекомендуется использование глюкозо-оксидазных методов определения уровня сахара в крови, ввиду развития ложно-положительных результатов при использовании неспецифических реактивов.

Побочные эффекты

- **Анафилактические реакции:** ангионевротический отек, бронхоспазм, слабость, редко — анафилактический шок.
- **Кожные реакции**: сыпь, покраснение, уртикарии. Как и в случае с др. цефалоспоринами очень редко возможно развитие таких осложнений как мультиформная эритема, синдром Стивена-Джонса, токсический некроз кожи.
- **Со стороны ЖКТ:** возможны тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Как и при назначении др. антибиотиков широкого спектра действия, диарея может быть симптомом энтероколита, что в ряде случаев сопровождается появлением крови в кале.
- **Реакции со стороны печени:** транзиторное повышение печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ, гамма-ГТ, ЩФ) и/или билирубина.
- **Реакции со стороны периферической крови:** нейтропения, редко агранулоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, единичные случаи гемолитической анемии.
- **Реакции со стороны почек:** ухудшение функции почек (увеличение уровня креатинина), особенно при сочетанном применении с аминогликозидами, очень редко — случаи интерстициального нефрита.
- **Со стороны ЦНС:** энцефалопатия (в случае введения больших доз, особенно у больных с почечной недостаточностью).
- **Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы:** в единичных случаях — аритмии, вслед за болюсным введением через центральный венозный катетер.
- **Прочие:** температура, воспаление в месте инъекции, суперинфекция.

Способ применения и дозы

В/м или **в/в** (в виде медленной инъекции, проводимой в течение 3—5 мин., или инфузии). При в/м введении флакон с преп. может быть растворен в воде для инъекций или в 1% растворе лидокаина. В случае использования лидокаина строго противопоказано в/в введение преп.

Продолжительность курса лечения устанавливается индивидуально.

- **Взрослым с нормальной функцией почек:** при неосложненной гонорее разовая доза — 0,5—1г вводится в/м однократно; при неосложненных инфекциях средней степени тяжести — разовая доза 1—2 г в/м или в/в, через 8—12 ч (сут. доза 2—6 г). При тяжелых инфекциях разовая доза — 2 г в/в, через 6—8 ч (сут. доза 6—8 г).
- **Взрослым с нарушенной функцией почек:** при уровне креатинина менее 10 мл/мин используется половина разовой дозы (соответственно сут. доза будет также уменьшена в два раза), интервал введения остается неизменным. Для пациентов, находящихся на гемодиализе: 1—2 г/сут., в зависимости от тяжести инфекции (в день диализа преп. вводится после окончания диализа).
- **У преждевременно родившихся детей:** в возрасте до 1 недели жизни — сут. доза 50—100 мг/кг вводится с интервалом 12 ч; в возрасте 1—4 недель жизни — сут. доза 75—150 мг/кг вводится с интервалом 8 ч.
- **У детей с массой тела до 50 кг:** сут. доза 50—100 мг/кг вводится в/в или в/м с интервалом 6—8 ч. Примечание: сут. доза никогда не должна превышать 2 г. В случае тяжелых инфекций (напр. при менингите) возможно увеличение сут. дозы в два раза. В/м введение с 1% лидокаином строго противопоказано детям до 2,5 лет.
- **Детям с массой тела 50 кг и более:** преп. назначают в той же дозе, что и взрослым.
- **С целью профилактики развития инфекций перед хирургической операцией:** 1 г в/м или в/в с началом анестезии, с повторным введением через 6—12 ч пос-

ле операции; при выполнении кесарева сечения в момент наложения зажимов на пупочную вену в/в вводят 1 г преп., затем через 6—12 ч повторно вводят 1 г цефотаксима в/м или в/в.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 №008945 от21.05.99 (пор. д/ин.)

Клацид СР (Klacid SR)

Эбботт Лэбораториз С.А. (США)

Кларитромицин (Clarithromycin)

Полусинтетический антибиотик из группы макролидов

Табл. п.о. модифицированного высвобождения 500 мг.

Антимикробная активность

Оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий и подавляя синтез белка. Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumonae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria gonorrhoeae, Listeria monocytogenes, Legionella pneumophila, Pasteurella multocida, Mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni, Chlamydia pneumoniae (TWAR), Chlamydia trachomatis, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes, Bacteroides melaninogenicus, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium intraceilulare*. Нечувствительные бактерии: *Enterobacteriaceae, Pseudomonas species*.

Фармакокинетика

Таблетки модифицированного высвобождения представляют собой однородную кристаллическую основу, при прохождении которой по ЖКТ обеспечивается длительное высвобождение действующего вещества. **Абсолютная биодоступность** составляет около 50%. Содержание в тканях обычно в несколько раз больше содержания в сыворотке. Выведение с мочой составляет около 40 %, через кишечник — около 30 %.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека и приматов является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин.

При пероральном приеме 500 мг кларитромицина МВ в день равновесные уровни максимальных концентраций кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина в плазме составляют 1,3 мг/мл и 0,48 мг/мл соответственно; периоды полувыведения исходного препарата и его основного метаболита составляют соответственно 5,3 ч и 7,7 ч.

Показания

- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бронхит, пневмония).
- Инфекции верхних отделов дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, синусит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (фолликулит, рожа).

Противопоказания

Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам. Кларитромицин модифицированного высвобождения противопоказан пациентам со скоростью выведения креатинина < 30 мл/мин (таким пациентам назначают Кларитромицин быстрого высвобождения — табл. по 250 мг). Противопоказан одновременный прием с цизапридом, пимозидом и терфенадином.

Предостережения

Назначать с осторожностью при нарушениях функции печени и/или почек. Безопасность применения препарата у беременных и кормящих не изучена. Известно,

что кларитромицин выводится с грудным молоком.

Побочные эффекты

Со стороны ЖКТ: тошнота, диспепсия, боли в области живота, рвота и диарея, транзиторное увеличение трансаминаз печени в плазме крови. Возможны **аллергические реакции** (кожная сыпь). **Прочие**: головная боль.

Способ применения и дозы

Взрослым: по 1 табл. кларитромицина модифицированного высвобождения (500 мг) 1 р/сут во время еды. При более тяжелой инфекции: до 1000 мг 1 р/сут.

Взаимодействия

При одновременном применении с кларитромицином отмечается повышение содержания в сыворотке теофиллина, карбамазепина, циклоспорина, дизопирамида, эрготалкалоидов, ловастатина, мидазолама, фенитоина, триазолама, варфарина, дигоксина, астемизола. При одновременном применении с кларитромицином отмечается понижение содержания в сыворотке зидовудина. При одновременном приеме с ритонавиром отмечается замедление метаболизма кларитромицина.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 01705

Клиндамицин (Clindamycin)

Линкозамиды

Капс 150 мг; 300 мг
Р-рд/ин. 150 мг/мл
Гран. д/сусп. орал. 75 мг/5 мл
Гель наруж. 1%
Крем ваг. 2%
Супп. ваг. 100 мг

Антимикробная активность

Клиндамицин обладает относительно узким спектром антимикробного действия, включающим анаэробы и грамположительные аэробы. В отличие от линкомицина препарат в высоких дозах оказывает бактерицидное действие на *T. gondii, P. falciparum* и *P. carinii.*

Наиболее активен против *S. pneumoniae*, в том числе некоторых пенициллинорезистентных штаммов, *S. aureus.* Большинство метициллинрезистентных штаммов устойчиво. Высокоактивен против большинства анаэробных бактерий, включая *B. fragilis.* В последние годы наблюдается рост устойчивости *Bacteroides spp.* к клиндамицину. Клинически значимая активность наблюдается в отношении *C. trachomatis.*

Менее активен в отношении *S. epidermidis* и других коагулазоотрицательных стафилококков. Снижение активности связано с увеличением частоты метициллинорезистентных штаммов, выделяющихся при сепсисе и инфекционном эндокардите. Демонстрирует умеренную активность против *L. monocytogenes, B. cereus* и *B. antracis,* однако клиническая эффективность в данном случае не определена.

Клинически не эффективен, несмотря на вариабельную чувствительность *in vitro* против *M. pneumoniae, H. influenzae, H. pylori, N. meningitidis, N. gonorrhoeae, U. urealyticum.* МПК клиндамицина в отношении энтеробактерий, атипичных микроорганизмов, энтерококков, *C. difficile, N. asteroids*, грибов (кроме *P. carinii*) находятся выше уровня, достигаемого *in vivo*.

Фармакокинетика

Биодоступность ЛС при приеме внутрь составляет 90%, C_{max} достигаются в течение 1—2 ч и при дозе клиндамицина гидрохлорида 150, 300 и 600 мг составляет соответственно 2, 4 и 8 мг/л. Пища не влияет на биодоступность, но замедляет T_{max}. Через 15 минут после в/в инфузии 300 мг клиндамицина фосфата C_{max} составляет 15 мг/л; C_{max} при внутримышечном введении достигается через 2,5—3 ч у взрослых и через 1 ч у детей и составляет 4—9 мг/л в зависимости от дозы. Равновесные концентрации устанавливаются на 3 сутки и составляют при в/в применении 300 и 600 мг 3 р/сут — 7 и 10 мг/л соответственно, а

при введении 900 и 1200 мг 2 р/сут — 11 и 14 мг/л соответственно. Максимальные концентрации после применения одной дозы ЛС у детей составляют в случаях в/в введения 5—7 мг/кг — 10 мг/кг, а при в/м введении той же дозы — 8 мг/кг. При снижении дозы до 3—5 мг/кг, C_{max} составляет 4 мг/л. После интравагинального применения менее 5% ЛС обнаруживается в системном кровотоке. Введенный парентерально клиндамицин быстро распределяется в тканях и фагоцитирующих клетках, главным образом, в виде собственно фосфата, основания и диметил-клиндамицина — метаболитов, обладающих антибактериальной активностью. Концентрации, превышающие сывороточную, создаются в желчи печеночных протоков вне зависимости от наличия билиарной обструкции, в функционирующем желчном пузыре, миндалинах, стекловидном теле, придатках матки, червеобразном отростке, синовии суставов, слизистой бронхов и легочной ткани, плаценте, костном мозге, костной ткани и трофических язвах. Высокие концентрации создаются также в альвеолах зубов, слюне, мокроте, синовиальной, плевральной жидкости и, что особенно важно, в полостях абсцессов. После в/в предоперационного введения 600 мг клиндамицина с профилактической целью в сыворотке новорожденного концентрация ЛС составляет 3 мг/л, что соответствует 46% сывороточной концентрации у матери. Для достижения терапевтических доз в цереброспинальной жидкости возможно интратекальное введение 1—2 мг. При приеме внутрь 300 мг содержание ЛС в жидкости желудочков мозга (0,14—0,46 мг/л) оказывается ниже сывороточной концентрации, но характеризуется более длительным $T_{1/2}$. В ткани интактного мозга линкосамиды практически не проникают, но диффундируют в полости абсцесса.

$T_{1/2}$ при приеме внутрь составляет 2—3 ч, а при в/в введении — 1,5—4 ч. Удлинение $T_{1/2}$ характерно для недоношенных детей (6,3 ± 2,1).

Метаболизируется щелочной фосфатазой в печени и сыворотке крови посредством гидролиза.

Экскреция

Около 13% от первоначально принятой внутрь дозы клиндамицина определяется в моче. Концентрация в моче при длительном приеме гораздо выше, чем при однократном введении и составляет 80—800 и 50—250 мг/л соответственно. При парентеральном введении с почечной экскреции элиминируется 10% неизмененного фосфата. Биоактивность клиндамицина в моче сохраняется в течение 4 сут., что объясняется длительным тканевым клиренсом. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью сывороточная концентрация ЛС увеличивается в 3—4 раза, одновременно увеличивается и $T_{1/2}$. Ключевую роль в элиминации клиндамицина играет печень. Неизмененный препарат, микробиологически активные и неактивные метаболиты концентрируются в желчи и определяются в кишечном химусе, содержание неизмененного препарата в котором составляет около 5%. При циррозе печени элиминация клиндамицина замедляется.

Показания

Большинство из ниже перечисленных инфекций обусловлено смешанной аэробно-анаэробной флорой. Поэтому линкозамиды применяются в комбинации с ЛС, активными против аэробных грамотрицательных бактерий. Наиболее изученные комбинации включают азтреонам и аминогликозиды. Возможно также сочетание с ципрофлоксацином или цефалоспоринами.

- Инфекции костей и суставов, вызванные чувствительными штаммами *S. aureus* (остеомиелит, септический артрит).
- Инфекции органов малого таза (пельвиоперитонит, негонококковый тубоовариальный абсцесс и абсцесс бартолиниевых желез, эндометрит, аднексит, послеоперационная анаэробная инфекция культи влагалища); бактериальный (кроме *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, T. vaginalis, C. albicans* и *Herpes simplex* обусловленного) вагинит во 2—3 триместре и у небеременных женщин.
- Интраабдоминальные инфекции (перитонит, абсцесс) — в комбинации с ами-

ногликозидами или цефалоспоринами II—IV поколений.
- Септицемия, вызванная анаэробами, стрептококками или стафилококками.
- Инфекции нижних дыхательных путей при непереносимости пенициллина, а также при вероятной аспирации; эмпиема плевры, абсцедирующая и некротизирующая (деструктивная) пневмония, в том числе назокомиальная (комбинированная терапия).
- Инфекции верхних дыхательных путей, преимущественно хронические или рецидивирующие (тонзиллит, средний отит и синусит при неэффективности или непереносимости β лактамов или при частом рецидивировании).
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные анаэробами, стафилококками и стрептококками (трофические язвы, абсцессы, флегмоны, эризипелоид; легкая папулопустулезная форма акне — местная терапия).
- Как дополнительное средство комбинированной терапии:
  — Актиномикоз.
  — Бабезиоз (*B. microti*) в сочетании с хинином.
  — *P. falciparum*-малярия (при противопоказании применения стандартной терапии: дети, беременные, непереносимость базовых ЛС).
  — Диссеминированные *P. carinii*-инфекции.
  — Токсоплазменный энцефалит.
  — Дифтерия.
  — Газовая гангрена.
- Предоперационная профилактика, по ряду показаний продолжающаяся как антибактериальная терапия при операциях на голове и области шеи, сопровождающихся вскрытием ротовой полости и глотки; при ранениях и вмешательствах на толстом кишечнике, желчевыводящих путях, органах малого таза; при открытых переломах костей и аппендектомии. Для пациентов, составляющих группу риска развития бактериального эндокардита, приемлемой альтернативой пенициллину и эритромицину при их непереносимости является клиндамицина гидрохлорид.
- Эритразма (местное применение).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к линкозамидам.
- Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.
- Менингит.

Предостережения

- В связи с частыми нежелательными реакциями со стороны ЖКТ назначение клиндамицина должно проводиться с учетом показателя риск/эффективность, особенно у беременных и кормящих женщин.
- С осторожностью использовать у детей до 1 мес. в связи с возможностью развития *fatal gasping syndrome* — удушья, обусловленного бензилалкоголем, содержащемся в фосфорном эфире клиндамицина.
- При выраженной печеночной и/или почечной недостаточности и необходимости применения высоких доз, не следует применять максимальные суточные дозы.
- Применение в период наркоза или до него в качестве средства предоперационной профилактики требует тщательного наблюдения в послеоперационный период в связи с риском нейромышечной блокады.
- Конкурентное назначение клиндамицина с ЛС, вызывающими нейромышечную блокаду и используемыми для лечения миастении, требует коррекции доз антимиастеников.
- Конкурентное назначение с опиоидами усиливает угнетение дыхательного центра.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Несовместимость*
Барбитураты	Несовместимость*
Комплекс витаминов группы В	Несовместимость*
Миорелаксанты	Усиление действия миорелаксантов
Ампициллин	Несовместимость*

Группы и ЛС	Результат
Аминофиллин	Несовместимость*
Дифенилгидантоин	Несовместимость*
Кальция глюконат	Несовместимость*
Магния сульфат	Несовместимость*
Рифампицин	Синергизм действия
Эритромицин	Антагонизм действия

* Нельзя смешивать в одной емкости.

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** крапивница, зуд; в отдельных случаях — эксфолиативный и везикуло-буллезный дерматит, эозинофилия, анафилактоидные реакции.
- **ЖКТ —** боли в животе, тошнота, диарея, рвота, эзофагит, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит, гипербилирубинемия, желтуха, дисбактериоз.
- **Нервная система —** нарушение нервно-мышечной проводимости.
- **Система кроветворения —** лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.
- **ССС —** при быстром в/в введении — снижение АД вплоть до коллапса.
- **Местные реакции —** болезненность в месте в/м инъекции, тромбофлебит. При интравагинальном введении — раздражение слизистой оболочки, цервицит, вагинит, грибковый вагинит. При наружном применении — раздражение (в месте нанесения), контактный дерматит.
- **Другие реакции —** развитие суперинфекции.

Способ применения и дозы

Взрослые. Внутрь по 0,3—0,45 г каждые 6 ч; парентерально по 0,3—0,9 г каждые 6—8 ч. При тяжелых инфекциях достижение оптимальной фармакокинетики обеспечивается применением частых введений или постоянной инфузией.

Дети. Внутрь 10 — 25 мг/кг/сут в 3—4 приема; парентерально: новорожденные — 15 — 25 мг/кг/сут в 3 введения, дети старше 1 месяца — 20 — 40 мг/кг/сут в 3 введения. При тяжелых инфекциях — не менее 300 мг/сут вне зависимости от массы тела.

Дети доношенные:

Максимальная разовая доза в/в: 13 мг/кг

Максимальная разовая доза внутрь: 8 мг/кг

Средняя суточная доза: 15—25 мг/кг/сут

Дети недоношенные:

Максимальная суточная доза: 15 мг/кг/сут.

Взрослые:

Максимальная разовая доза в/в: 1200 мг.

Максимальная разовая доза в/м: 600 мг.

Максимальная разовая доза внутрь: 450 мг.

Максимальная суточная доза: 4800 мг.

Средняя суточная доза: 1200—1800 мг.

Частота применения и длительность введения: высокие дозы 2—3 р/сут, низкие — 4 р/сут. Длительность в/в инфузии: каждые 300 мг в течение 10 мин. При необходимости применения максимальных доз (жизнеугрожающие инфекции) используется метод непрерывной инфузии.

Профилактическое применение. У лиц, составляющих группу риска развития бактериального эндокардита, за 1 ч до малого хирургического или стоматологического вмешательства рекомендуется прием 300 мг (10 мг/кг для детей) клиндамицина гидрохлорида и повторно — 150 мг (5 мг/кг) через 6 ч. Предоперационная профилактика: не позже, чем за 30 мин до хирургического вмешательства (в период вводного наркоза) 600—900 мг в/в клиндамицина фосфата + аминогликозид.

ЛС для местного применения. Крем при бактериальном вагинозе — интравагинально по 100 мг в течение 7—10 дней. Акне — 1% суспензия и гель 2 р/сут, суспензия 1—4 р/сут ×6—12 недель. У детей до 12 лет безопасность и эффективность не установлены.

Синонимы

Далацин (США), Далацин Т (США), Далацин Ц (Турция), Далацин Ц фосфат (Бельгия), Климицин (Словения), Клиндафер (Россия)

Клотримазол (Clotrimazole)

Азолы

Табл. ваг. 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г
Крем ваг. 1%, 2%
Крем 1%
Крем д/местн. и наружн. 1%
Мазь 1%
Р-р наружн. 1%
Р-р наружн. спирт. 1%
Порошок 1%

Антимикробная активность

Активен в отношении патогенных дерматофитов (*T. rubrum, T. mentagrophytes, E.n floccosum, M. canis*), дрожжевых и плесневых грибов (рода *Candida, T. glabrata*, рода *Rhodotorula, M. furfur*), возбудителей разноцветного лишая, эритразмы, грамположительных (*Staphylococcus, Streptococcus, C. minutissimum*) и грамотрицательных бактерий (*Bacteroides, G. vaginalis*), *T. vaginalis.*

Снижает синтез эргостерина, являющегося составной частью клеточной мембраны микробной стенки, приводя к изменению ее структуры и свойств, вызывая лизис микробной клетки.

В малых концентрациях действует фунгистатически, а в больших — фунгицидно, причем не только на пролиферирующие клетки. В фунгицидных концентрациях взаимодействует с митохондриальными и пероксидазными ферментами, в результате чего происходит увеличение концентрации перекиси водорода до токсического уровня, что также способствует разрушению грибковых клеток.

Фармакокинетика

Плохо **всасывается** через кожу и слизистые оболочки и практически не оказывает системного действия. Накапливается в роговом слое эпидермиса, проникает в кератин ногтей. Концентрация в глубоких слоях эпидермиса выше, чем МПК для дерматофитов.

При интравагинальном введении **всасывается** не более 3—10%.

В печени быстро **метаболизируется** до неактивных метаболитов.

Высокие концентрации в вагинальном секрете и низкие концентрации в крови сохраняются в течение 48—72 ч.

Показания

- Грибковые поражения кожи и слизистых оболочек: дерматомикоз, дерматофития, трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидомикоз, стоматит, межпальцевая грибковая эрозия, грибковая паронихия.
- Микозы, осложненные вторичной пиодермией.
- Кандидозный вульвит, вульвовагинит, баланит, трихомониаз.
- Отрубевидный лишай, разноцветный лишай, эритразма.
- Санация родовых путей перед родами.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Менструальный период (для вагинальных форм).
- Беременность (I триместр).

Предостережения

Для предотвращения реинфекции необходимо проводить одновременное лечение обоих половых партнеров.

Во время лечения следует:

- учитывать, что во II—III триместрах беременности использование аппликатора не желательно;
- избегать после нанесения крема накладывать окклюзионные повязки;
- при трихомониазе сочетать лечение с химиотерапевтическими средствами (метронидазол внутрь);
- у пациентов с печеночной недостаточностью периодически контролировать состояние функции печени;
- при появлении признаков гиперчувствительности или раздражения прекратить использование клотримазола;
- при отсутствии эффекта в течение 4 нед подтвердить диагноз;
- избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз;

- при поражении ногтей необходимо коротко подстригать пораженные ногтевые пластинки; для лучшего проникновения ЛС в ткани поверхность ногтей должна быть шероховатой.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Амфотерицин В	Снижение эффективности клотримазола
Натамицин	Снижение эффективности клотримазола
Нистатин	Снижение эффективности клотримазола

Побочные эффекты

- **При местном применении** — жжение, покалывание в местах аппликации, эритема, появление волдырей, отек, раздражение, шелушение, аллергические реакции (зуд, крапивница).
- **При интравагинальном введении** — зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой, выделения из влагалища, головная боль, гастралгия, учащенное мочеиспускание, интеркуррентный цистит, ощущение жжения в половом члене у полового партнера, боль во время полового акта.

Способ применения и дозы

Наружно. Крем, мазь, лосьон или раствор наносят тонким слоем на пораженные участки кожи и слизистых оболочек и осторожно втирают.

Перед смазыванием стопы моют теплой водой с мылом, тщательно вытирают, особенно между пальцами.

Местно, вагинальный крем или гель, вагинальные таблетки вводят глубоко во влагалище. При уретрите проводят инстилляцию 1% раствора в уретру.

Длительность лечения в среднем составляет при грибковых заболеваниях кожи и слизистых оболочек около 4 нед, по его завершению (при исчезновении клинических проявлений) целесообразно продолжить лечение еще 14 дней.

Продолжительность лечения эритразмы — 2—4 нед, разноцветного лишая — 1—3 нед.

При грибковых поражениях кожи ног после достижения терапевтического эффекта рекомендуется продолжить лечение в течение 2—3 нед.

Синонимы

Антифунгол (Германия), Имидил (Индия), Йенамазол 100 (Германия), Кандибене (Германия), Кандид (Индия), Кандид–В6 (Индия), Канестен (Германия), Канизон (Индия), Кломазол (Ливан), Менстан (Индия), Фактодин (Греция), Фунгинал (Индия)

Ко-тримоксазол (Сульфаметоксазол/Триметоприм) (Co-trimoxazole, Sulfametoxazole/Trimethoprim)

Сульфаниламиды, комбинированные с диаминопиридиминами

Табл. детск. 120 мг
Табл. 480 мг, 960 мг (форте)
Сусп. орал. детск. 120 мг/5мл, 240 мг/5 мл
Р-р д/ин. 480 мг/5 мл

Антимикробная активность

Активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий, в том числе микроорганизмов с внутриклеточной локализацией, действует на простейших — пневмоцисты, токсоплазмы, плазмодии малярии. В связи с формированием резистентности к препарату отмечаются значительные колебания в степени чувствительности клинических видов и штаммов микроорганизмов.

Наиболее активен в отношении *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Listeria monocytogenes, Nocardia spp., Corynebacterium diphtheriae, E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Shigella*

spp., Salmonella spp., Providencia spp., Serratia spp., Yersinia spp., S. maltophilia, Neisseria spp., Haemophilus spp., V. cholerae, M. catarrhalis, Pneumocystis carinii.

Менее активен в отношении *Acinetobacter spp., Actinomyces spp., Aeromonas, Brucella spp., B. abortus, B. mallei, B. pseudomallei, Legionella spp., C. trachomatis, Toxoplasma gondii, Plasmodium spp., Isospora belli, I.natalensis, Cyclosporidium cayetanensis, C.parvum.*

Не активен в отношении *P. aeruginosa* (в отношении некоторых штаммов слабо активен), *Campylobacter spp., анаэробных бактерий, Mycoplasma spp., Ureaplasma spp., M. tuberculosis, Leptospira, Borrelia, T. pallidum*, риккетсий, возбудителей микозов и вирусных инфекций.

Фармакокинетика

Компоненты хорошо, быстро и практически полностью всасываются при приеме внутрь, обеспечивая максимальные концентрации в крови через 1—4 ч; равновесная концентрация в крови устанавливается через два-три дня после приема препарата с интервалом каждые 12 ч.

Оба компонента хорошо проникают в органы, ткани, биологические жидкости, равномерно распределяются в организме, обеспечивают высокие концентрации в моче и в легких (выше сывороточных), несколько меньшие — в бронхиальном секрете, влагалищных выделениях, секрете и ткани простаты; проходят через гисто-гематические барьеры, создают высокие концентрации в СМЖ при воспалительных процессах в оболочках мозга, определяются в слюне, водянистой влаге глаза, интерстициальной жидкости, в грудном молоке. Имеют одинаковую скорость элиминации из крови ($T_{1/2}$ = 10—12 ч), которая меньше у детей ($T_{1/2}$ = 5—8 ч). Увеличивается при нарушении выделительной функции почек, у лиц пожилого возраста.

Биотрансформируются в печени, метаболиты не обладают антимикробным действием.

Выводятся в основном путем почечной экскреции, в неизмененном виде: сульфаметоксзол 50—70%, триметоприм — 10—30%; в незначительных количествах выводится с желчью и фекалиями.

Показания

- Пневмония, вызванная P*neumocystis carinii*, нокардиоз, актиномикоз, инфекция, вызванная *S. maltophilia*, сап и мелиоидоз (в комбинированной терапии с антибиотиками).
- Острые инфекции мочевыводящих путей: уретрит, цистит, пиелонефрит; простатит.
- Острый средний отит, острый синусит.
- Стафилококковые инфекции, вызванные метициллинрезистентными штаммами (обязательно в комбинации).
- Острые кишечные инфекции, шигеллез при условии чувствительных штаммов в регионе, гатроэнтериты, вызванные токсигенными штаммами кишечной палочки.
- Инфекции дыхательных путей: обострение хронического бронхита.
- Острая неосложненная гонорея.
- Мягкий шанкр.
- Венерическая лимфогранулема (хламидийная инфекция).
- Тропическая паховая гранулема (возбудитель — *Calymmatobacterium granulomatis*).
- Холера (в комбинированной терапии).
- Брюшной тиф и паратифы (при чувствительности к препарату более 80% штаммов в регионе).
- Фурункулез, пиодермия.
- Острый бруцеллез (в комбинированной терапии).
- Токсоплазмоз (более эффективно сочетание сульфадиазина с триметопримом).
- Лекарственно-устойчивая малярия, вызванная P. falciparum.
- Легочный гранулематоз Вегенера и болезнь Уиппла (этиология этих заболеваний неизвестна).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к сульфаниламидам и диаминопиримидинам.
- Недостаточность функции почек и печени.

- Заболевания кроветворной системы, B_{12}-дефицитная анемия.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Дети до 2 мес. (прием внутрь), до 6 мес. (парентеральное введение). Исключение — применение у новорожденных и детей первых месяцев жизни для профилактики или лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза.

Предостережения

- При появлении кожно-аллергических реакций, кашля, артралгий — отменить препарат.
- Применять с осторожностью у больных с дефицитом фолиевой кислоты.
- Во время лечения принимать не менее 2 л жидкости в сутки.
- Во время лечения избегать солнечного и УФ-облучения (риск фотодерматоза).
- Иметь в виду, что риск нежелательных реакций выше у больных СПИДом.
- Одновременное с ко-тримоксазолом применение фолиевой кислоты повышает риск развития резистентности к препарату у *P. carinii*.
- Не применять для лечения тонзиллитов и фарингитов, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (регистрируется высокая частота резистентности к ко-тримоксазолу, нет гарантии элиминации возбудителя из очага инфекции). Нецелесообразно назначение препарата при пневмококковой пневмонии (высокий процент устойчивых штаммов).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
НПВС	Повышение активности токсичности
Противодиабетические (производные сульфанилмочевины)	
Непрямые антикоагулянты	
Барбитураты	
Новокаин, анестезин	Снижение активности
Метенамин (уротропин)	Риск кристаллурии
Аскорбиновая кислота (высокие дозы)	
Варфарин	Снижение свертываемости крови, риск кровотечений
Пириметамин	Повышение токсичности
Пероральные контрацептивы	Маточные кровотечения, снижение эффективности контрацепции

Возможно сочетание с другими антимикробными ЛС, в частности, с антианаэробными средствами, с антимикотиками и противовирусными средствами.

Побочные эффекты

- Аллергические: крапивница, сыпь, кожный зуд, синдромы Стивенса—Джонсона и Лайелла, аллергический миокардит, отек Квинке, гиперемия склер, повышение температуры тела.
- Фотодерматоз.
- ЖКТ: повышение уровня трансаминаз и билирубина, гепатит (холестатический, некротический), панкреатит, глоссит, стоматит, очень редко — псевдомембранозный колит.
- Кроветворная система: различного типа анемии и цитопении.
- Мочевыводящая система: кристаллурия, недостаточность функции почек, интерстициальный нефрит, нефропатия с олигурией и анурией.
- ЦНС: головная боль, депрессия, слабость, периферические невриты, асептический менингит.
- Другие реакции: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Способ применения и дозы

Внутрь взрослым по 960 мг (2 таблетки) каждые 12 ч, запивая полным стаканом воды, во время лечения потреблять достаточное количество жидкости, не пропускать прием очередной дозы.

В/в, взрослым при тяжелых инфекциях по 10—20 мл (960—1920 мг) после разведения в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций или в 250 мл 5% раствора глюкозы, инфузионно, капельно в

течение 1,5—2 ч, 2 р/сут, 3 — 5 дней с переходом на прием внутрь.

Средняя суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет: 960 мг (2 таблетки) 2 р/сут (всего в сутки — 1600 мг сульфаметоксазола и 320 мг триметоприма)

Средняя суточная доза для детей: 2—6 мес. — 120 мг 2 р/сут, или по 2,5 мл суспензии 2 р/сут; 6 мес.—5 лет — по 240— мг 2 р/сут или по 5 мл суспензии 2 р/сут; 6—12 лет — по 480 мг 2 р/сут или по 10 мл суспензии 2 р/сут.

При клиренсе креатинина 15—25 мл/мин применять взрослым в средних дозах 3 дня, затем — половину суточной дозы; при менее 15 мл/мин (если нет альтернативы) — $^1/_2$ средней дозы на фоне гемодиализа.

Максимальная разовая доза (при лекарственно-устойчивой малярии): 1920 мг (1,92 г — 4 табл).

Максимальная суточная доза (при пневмоцистной пневмонии): 75—100мг/кг сульфаметоксазола и 15—20 мг/кг триметоприма в 4 приема.

Передозировка

Симптомы: потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, головная боль, сонливость, гематурия, кристаллурия, панцитопения (длительные курсы, хроническая передозировка).

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, введение большого количества жидкости, коррекция электролитных нарушений, при миелотоксическом эффекте — препараты фолиевой кислоты; при необходимости — гемодиализ, но его эффективность ограничена.

Синонимы

Бактрим (Швейцария), Берлоцид (Германия), Би-Септин (Нидерланды), Бикотрим (Индия), Бисептин (Франция), Бисептол (Польша), Брифесептол (Россия), Гросептол (Польша), Двасептол (Россия), Дуо-Септол (Польша), Котримфарм 480 (Мальта), Котримол (Индия), Ориприм (Индия), Ранкотрим (Индия), Септрим (Великобритания), Суметролим (Венгрия), Циплин (Индия)

Ламивудин (Lamivudine)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Табл. п.о. 0,1 мг; 0,15 мг
Р-р орал. 5 мг/мл; 10 мг/мл

Антимикробная активность

Активен в отношении клинических штаммов ВИЧ, устойчивых к зидовудину. Обладает более высоким, чем зидовудин, терапевтическим индексом *in vitro* (слабее, чем зидовудин, угнетает клетки-предшественники костного мозга, а также оказывает менее выраженное цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии).

Потенциально ингибирует репликацию вируса гепатита В, препятствуя проявлению активности обратной транскриптазы.

Селективно ингибирует репликацию ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro*. Проникает в клетки, индуцированные вирусом, переходит в активную форму — ламивудин 5-трифосфат, которая является слабым ингибитором РНК- и ДНК-зависимой активности обратной транскриптазы ВИЧ. Ингибирует альфа-, бета- и гамма-ДНК-полимеразы. Не нарушает метаболизм клеточных дезоксинуклеотидов, обладая слабым влиянием на содержание ДНК.

Устойчивые штаммы вируса появляются через 12 нед монотерапии; резистентность обусловлена заменой в 184 положении обратной транскриптазы изолейцина на валин.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** из ЖКТ; **биодоступность** у взрослых и подростков — 80—85%, у детей — 60—68%. Максимальная концентрация в крови определяется через 1 ч и составляет после перорального приема 4 мг/кг/сут — 175 мг/л. Присутствие пищи в желудке замедляет всасывание, однако значительного влияния на биодоступность не оказывает).

Связывание с белками плазмы — 35%; на поверхности эритроцитов адсорбируется до 57% дозы.

Объем распределения — 1,3 л/кг. **Проникает** в ЦНС и спинномозговую жидкость через 2—4 ч после перорального приема. У детей концентрация в спинномозговой жидкости составляет 10—17% от концентрации в сыворотке крови.

Подвергается незначительному (5%) **метаболизму** в печени с образованием неактивного транссульфоксид метаболита.

Метаболизируется внутри клеток в 5-трифосфат, внутриклеточный $T_{1/2}$ которого — 10,5—15,5 ч.

$T_{1/2}$ в крови — 5—7 ч.

Выводится почками — 70% в неизменном виде (путем секреции в канальцах), печенью — 10%. Выведение снижается при хронической почечной недостаточности.

У детей от 3 мес до 12 лет концентрации в плазме ниже, чем у взрослых.

Показания

- Прогрессирующая ВИЧ-инфекция у взрослых и детей (для раствора для внутреннего применения 10 мг/мл и таблеток 150 мг).
- Хронический вирусный гепатит В на фоне репликации вируса (для раствора для внутреннего применения 5 мг/мл и таблеток 100 мг).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения

Во время лечения следует:

- контролировать картину периферической крови: 1 раз в 2 нед в течение первых 3 мес терапии, затем — 1 раз в месяц (гематологические изменения появляются через 4—6 нед от начала терапии: анемия и нейтропения чаще развиваются у пациентов, получающих большие дозы, с запущенной ВИЧ-инфекцией при сниженном резерве костного мозга до начала терапии, нейтропенией, анемией, дефицитом витамина B_{12});
- при снижении содержания гемоглобина более чем на 25%, или уменьшении числа нейтрофилов более чем на 50% по сравнению с исходным, контроль исследования анализов крови проводить чаще;
- контролировать уровень АЛТ, АСТ, амилазы, липазы, ТГ в сыворотке крови;
- у пациентов с нарушением функции почек проводить мониторинг показателей уровня азота мочевины, креатинина в сыворотке крови;
- помнить, что у пациентов на фоне терапии могут развиться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции;
- учитывать, что антиретровирусная терапия не предотвращает передачу ВИЧ при половом контакте и через инфицированную кровь;
- учитывать, что при возникновении устойчивости к ламивудину у зидовудиноустойчивых штаммов вируса может вновь появиться чувствительность к зидовудину;
- при продолжительной терапии идентифицировать субпопуляции вируса гепатита В (YMDD штамм) со сниженной чувствительностью к нему (иногда эта разновидность вируса может вызвать обострение гепатита);
- у пациентов с сочетанной ВИЧ и вируса гепатита В инфекцией, которые уже получают или будут получать антиретровирусную терапию, включающую и ламивудин, применять дозу ламивудина, обычно назначаемую для лечения ВИЧ-инфекции;
- предупредить пациентов, что терапия не снижает риск передачи гепатита В другим людям (необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности);
- знать, что каждая доза раствора для приема внутрь (100 мг = 20 мл) содержит 4 г сахарозы;
- учитывать, что ламивудин проникает через плаценту и его концентрация в сыворотке новорожденных в момент рождения такая же, как в сыворотке матери и в крови из пуповины.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможном риске самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности, в связи с чем не рекомендуется

назначать ламивудин в I триместре беременности. Если беременность наступила во время лечения ламивудином, то следует иметь в виду, что после отмены ЛС может развиться обострение гепатита В.

Применение ламивудина при беременности во II и III триместре возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

На основании экспериментальных данных предполагается, что концентрация ламивудина в женском грудном молоке не оказывает токсического действия на детей при грудном вскармливании.

Прекращение терапии у пациентов с хроническим гепатитом возможно у пациентов с нормальными показателями иммунитета после достижения HBeAg и/или HBsAg сероконверсии. Отмена также возможна при неэффективности дальнейшего лечения (признаки обострения гепатита). Прекращение терапии не рекомендуется при наличии признаков печеночной недостаточности. В настоящее время недостаточно данных по сохранению длительной сероконверсии после отмены ламивудина.

После прекращения лечения необходимо периодически наблюдать за общим состоянием пациентов, а также контролировать показатели функциональных печеночных проб (уровень АЛТ и билирубина) на протяжении 4 мес для выявления признаков возможного обострения гепатита; в дальнейшем пациентов следует наблюдать по показаниям. В настоящее время нет убедительных данных об эффективности повторного лечения ламивудином тех пациентов, у которых после прекращения курса терапии возникло обострение гепатита.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности;
- панкреатите (в т.ч. в анамнезе);
- периферической нейропатии (в т.ч. в анамнезе);
- беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Лекарственные средства, применяемые против ВИЧ (особенно зидовудин)	Синергизм в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток
Сульфаниламиды, диданозин, пентамидин, этанол	Повышение риска развития панкреатита
Дапсон, диданозин, изониазид и ставудин	Повышение риска развития периферической нейропатии
Залцитабин	Ингибирование внутриклеточного фосфорилирования залцитабина при сочетанном применении (не рекомендуется комбинация этих ЛС)
Зидовудин	Увеличение длительности действия зидовудина на 13% и умеренное (на 28%) увеличение C_{max}
Ретровир	Замедление появления зидовудин-устойчивых штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол)	Повышение концентрации ламивудина в плазме приблизительно на 40% (при отсутствии почечной недостаточности необходимости в снижении его дозы нет)

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** дискомфорт и боли в животе, тошнота, рвота и диарея, панкреатит, молочнокислый ацидоз, сопровождающийся выраженной гепатомегалией и жировой дистрофией печени, изменение лабораторных показателей (повышение уровня АЛТ, сочетающегося с гипербилирубинемией и/или с признаками печеночной недостаточности).
- **ЦНС —** общее недомогание, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, бессонница, периферическая нейропатия (парестезии — ощущение покалывания, жжения, онемения и боль в кистях, руках, стопах или ногах — наиболее часто у детей).
- **Аллергические реакции** — кожная сыпь и др.

- **Дыхательная система —** кашель, развитие инфекций дыхательных путей, гриппоподобный синдром.
- **Система кроветворения —** нейтропения, лейкопения, анемия.
- **Опорно-двигательный аппарат** — миалгия, артралгия.
- **Другие реакции —** гипертермия, потливость, редко — алопеция.

Способ применения и дозы

Внутрь. Ламивудин в форме раствора для приема внутрь применяется для лечения детей и тех пациентов, которые не могут принимать ЛС в форме таблеток.

При нарушении функции почек рекомендуется следующий **режим дозирования** лавимудина:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза	Кратность введения
больше 50	начальная доза — 150 мг, поддерживающая — 150 мг	2 р/сут
30—50	первая доза — 150 мг, поддерживающая — 150 мг/сут	1 р/сут
15—30	первая доза —150 мг, проведение дальнейшего курса терапии не рекомендуют	

У детей от 3 мес до 12 лет с нарушением функции почек дозу рассчитывают по схеме:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза	Кратность введения
30—50	начальная доза — 4 мг/кг, поддерживающая — 4 мг/кг	1 р/сут
15—30	первая доза — 4 мг/кг, поддерживающая — 2,6 мг/кг	1 р/сут
5—15	первая доза — 4 мг/кг, поддерживающая — 1,3 мг/кг	1 р/сут
менее 5	первая доза — 1,3 мг/кг, поддерживающая — 0,7 мг/кг	1 р/сут

При обострении хронического вирусного гепатита взрослым и подросткам (16 лет и старше) на фоне умеренной и тяжелой степени хронической почечной недостаточности рекомендуется следующий режим дозирования:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза
30—50	начальная доза 100 мг, поддерживающая — 50 мг
15—30	начальная доза 100 мг, поддерживающая — 25 мг
5—15	начальная доза 35 мг, поддерживающая — 15 мг
менее 5	начальная доза 35 мг, поддерживающая — 10 мг

Если требуется назначение дозы менее 100 мг, показано применение ЛС в виде раствора для приема внутрь.

Данные о пациентах, находящихся на гемодиализе (сеансы диализа 2—3 раза в неделю продолжительностью не менее 4 ч), показывают, что после первоначального снижения дозы в соответствии с КК, в дальнейшем на протяжении всего периода гемодиализа дополнительной коррекции дозы не требуется.

При печеночной недостаточности и компенсированной функции почек коррекция дозы ламивудина не требуется.

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов передозировки ламивудина не выявлено.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, контроль состояния пациента и проведение стандартной поддерживающей терапии. Для выведения ламивудина возможно применение непрерывного гемодиализа, однако специальных исследований не проводилось.

Синонимы

Зеффикс (Великобритания), Эпивир ТриТи Си (Великобритания)

Леворин (Levorinum)

Противогрибковые ЛС разных групп

Табл. буккальные 5 мг; 10 мг; 500000 ЕД
Табл. ваг. 250000 ЕД

Гран. д/сусп. орал. 125000 ЕД; 2000000 ЕД; 4000000 ЕД
Пор. д/сусп
Пор. д/р-р местн. 4 мг
Мазь 500000 Ед

Антимикробная активность

Наиболее **активен** в отношении *C. albicans* и некоторых простейших (амебы, лейшмании, трихомонады).

В низких концентрациях оказывает фунгистатическое, а в высоких — фунгицидное действие. Благодаря большому числу сопряженных двойных связей, обладает высокой тропностью к стериновым образованиям цитоплазматической мембраны грибов. Связываясь с ними, индуцируя проницаемость мембраны, приводит к лизису клетки.

Фармакокинетика

Практически **не всасывается** из ЖКТ и полностью **выводится** с фекалиями.

Показания

- Внутрь — кандидоз ЖКТ, кандидоносительство.
- Местно — кандидоз слизистой оболочки полости рта, мочеполовых органов у женщин (вульвовагинит, уретрит, цистит).
- Наружно — паронихии, межпальцевые эрозии, поражения складок кожи.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Острые негрибковые заболевания кишечника.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Панкреатит.
- Беременность.

Предостережения

Во время лечения следует:

- учитывать, что при появлении выраженных побочных эффектов прием леворина отменить;
- контролировать функциональное состояние печени.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при кормлении грудью;
- детского возраста (до 2 лет).
- вагинальные таблетки во время менструального периода и метроррагиях, при беременности.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- **ЦНС —** головная боль.
- Аллергические реакции.
- Местнораздражающее действие.

Способ применения и дозы

Внутрь. В виде суспензии назначают из расчета: 5 мл суспензии содержат 100000 ЕД, 3 кап — 2000 ЕД (к содержимому флакона с порошком для суспензии добавляют охлажденной кипяченой воды до метки, смесь перемешивают, перед употреблением взбалтывают). Для детей из гранул готовят суспензию, используя мерную ложечку, которую заполняют до нижней риски (содержит 1 г — 125000 ЕД ЛС). Для получения суспензии детям до 1 года к 5 ч.ложкам охлажденной кипяченой воды добавляют 1 г гранул, перемешивают до получения однородной суспензии и дают по 25000 ЕД/кг (1 ч. ложка) 3 раза в день. Детям от 1 до 2 лет — 125000 ЕД/кг (к 1 дес. ложке воды добавляют 1 г гранул), от 2 до 6 лет — 250000 ЕД/кг (2 г гранул), от 6 лет и старше — 375000 ЕД/кг (3 г гранул) 3 раза в день.

Местно. Трансбуккальные таблетки рассасывают во рту 10—15 мин.

В виде водной взвеси (порошок для приготовления раствора для местного применения) в разведении 1:500 леворин назначают для полоскания полости рта (взвесь не должна попадать в органы дыхания) и для смачивания тампонов при лечении заболеваний слизистых оболочек половых органов у женщин.

Вагинальные таблетки вводят во влагалище в область заднего свода после спринцевания 0,5—1% раствором натрия гидрокарбоната и высушивания ватно-марлевым тампоном. Предварительно таблетки

смачивают дистиллированной или кипяченой водой.

Мазь наносят на пораженные места тонким слоем, слегка втирая.

Длительность проводимого лечения зависит от показаний и тяжести течения заболевания. Средняя **продолжительность лечения** при грибковом кандидозе ЖКТ и кишечном кандидоносительстве составляет 10—12 дней.

Курс лечения при приеме суспензии — 7—14 дней, при необходимости повторяют через 5—7 дней (под контролем анализа крови).

При местном применении курс лечения 7—14 дней; при необходимости повторяют через 5—7 дней (под контролем анализа крови).

В виде водной взвеси (порошок для приготовления раствора для местного применения) в разведении 1:500 назначают для полоскания полости рта 2—3 раза в день 15—20 дней.

В виде такой же взвеси применяют леворин для смачивания тампонов при лечении заболеваний слизистых оболочек половых органов у женщин; курс лечения — 15—20 дней.

При кандидозе мочеполовых органов у женщин (вульвовагинит, уретрит, цистит) курс лечения — 14 дней. При необходимости через 2—3 нед проводят повторный курс (в период между менструациями).

Синонимы

Леворидон (Россия), Левориновая мазь (Россия)

Левофлоксацин (Levofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 250 мг и 500 мг
Р-р д/инф. 100 мл 5 мг/мл

Антимикробная активность

Левофлоксацин обладает широким спектром антимикробного действия. В отличие от офлоксацина, из рацемической формы которого он был выделен, проявляет более высокую активность в отношении основных возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae, Streptococcus spp., S. aureus*), в связи с чем был отнесен к группе так называемых "респираторных фторхинолонов".

Чувствительны: стафилококки (чувствительные к метициллину), стрептококки, включая *S. pneumoniae* (чувствительные и резистентные к пенициллину), *E. faecalis*, семейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus* и др.), Acinetobacter, P. aeruginosa, *H. influenzae*, атипичные микроорганизмы (*Chlamydia, Mycoplasma, Legionella*), *M. tuberculosis*, некоторые анаэробы (*B. fragilis, C. perfringens, Peptostreptococcus spp.*).

Менее чувствительны: метициллинрезистентные стафилококки, *B. cepacia*, некоторые анаэробы (*Bacteroides spp., C. difficile*).

Фармакокинетика

Быстро и полно (биодоступность около 100%) **всасывается** из ЖКТ после приема внутрь, достигая максимальных концентраций в крови через 1—2 ч. Умеренно связывается с белками крови (30—40%) и имеет большой объем распределения. Хорошо **проникает** в разные органы и ткани, в частности, в ткани дыхательных путей, где создаются концентрации, превышающие сывороточные и намного превосходящие МПК для большинства микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей. Хорошо проникает в клетки макроорганизма, в частности, в альвеолярные макрофаги, в которых создаются концентрации, значительно превышающие внеклеточные. Длительная циркуляция в организме в терапевтических концентрациях позволяет применять ЛС 1 р/сут. Левофлоксацин метаболически стабилен: в печени в процессе биотрансформации образуются два метаболита, которые в количестве менее 5% выводятся с мочой. Левофлоксацин **выводится** преимущественно с мочой (70%). При тяжелой почечной недостаточности наблюдаются выражен-

ные изменения фармакокинетики ЛС, требующие корректировки дозирования.

Показания
- Внебольничная пневмония.
- Госпитальная пневмония.
- Обострение хронического бронхита.
- Синусит — острый и хронический.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит.
- Инфекции кожи и мягких тканей (неосложненные и осложненные**).**

Противопоказания
- Гиперчувствительность к левофлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Предостережения
- С осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к судорогам или при заболеваниях ЦНС.
- Во время лечения избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.
- С осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью (контролировать клиренс креатинина и при необходимости корректировать режим дозирования).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и магний	Задерживают всасывание левофлоксацина
НПВС	Увеличение риска стимуляции ЦНС
ЛС, содержащие железо и цинк	Задерживают всасывание левофлоксацина
Пробенецид	Может блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина в почках

Не установлено взаимодействия с циметидином, ранитидином, циклоспорином, глибенкламидом, теофиллином, кофеином, варфарином.

Побочные эффекты
Левофлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами.
- **ЖКТ** — тошнота, диарея, запор.
- **ЦНС** — головная боль.
- *Реакции гиперчувствительности.*
- **Фототоксичность**.
- **Удлинение интервала QT** на ЭКГ.
- **Тендинит**.

Способ применения и дозы
Применятся **внутрь** и **в/в**. Ввиду большой биодоступности левофлоксацина при приеме внутрь возможно проведение последовательной (ступенчатой) терапии: вначале ЛС применяют в/в, а через 3—4 дня переходят на его пероральный прием.

Способ применения и дозы зависят от вида и тяжести инфекции.

Внутрь таблетки принимают не разжевывая с достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, должны назначаться за 2 ч до или после приема левофлоксацина).

Дозирование при почечной недостаточности определяется на основании клиренса креатинина (снижение дозы или/и увеличение интервала между дозами).

Передозировка
Симптомы*:* специфических симптомов нет.

Лечение*:* антидотов нет. Промывание желудка. Адекватная гидратационная терапия. Назначение симптоматических средств.

Синонимы
Таваник (Германия)

Лендацин® (Lendacin®)
Lek d.d (Словения)

Цефтриаксон (Ceftriaxone)

Антибиотики

Состав: Каждый флакон содержит 250 мг, 1 г или 2 г цефтриаксона в форме натриевой соли.

Фармакодинамическое действие

Цефтриаксон является полусинтетическим цефалоспориновым антибиотиком для парентерального введения.

Высокочувствительные к цефтриаксону штаммы: *Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Klebsiella spp.* (включая *K. pneumoniae*), *Enterobacter*, индол-положительный *Proteus*, *Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae.*

Умеренно чувствительные к цефтриаксону штаммы: *Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Bacteroides fragilis, Clostridium spp., Chlamidia trachomatis.*

Цефтриаксон устойчив к действию бета-лактамаз. Он также активен против штаммов, устойчивых к действию других цефалоспоринов.

Показания

Цефтриаксон назначается для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- инфекции мочевого тракта;
- инфекции дыхательных путей;
- септицемия;
- бактериальный менингит;
- инфекции брюшной полости;
- инфекции костей, связок, мягких тканей и раневые инфекции;
- инфекции половых путей;
- инфекции в оториноларингологии и стоматологии;
- профилактика инфекций в хирургии;
- боррелиоз Лайма.

Противопоказания

Цефтриаксон противопоказан пациентам с известной аллергией к цефалоспоринам и пациентам с порфирией.

Режим дозирования

Цефтриаксон может вводиться внутримышечно, внутривенно или в виде 30-минутной внутривенной инфузии.

Для внутримышечного введения: приготовить раствор из 250 мг цефтриаксона и 2 мл или из 1 г цефтриаксона и 3,5 мл 1%-ного раствора лидокаина. Раствор вводят глубоко в ягодичную мышцу.

Для внутривенного введения: приготовить раствор из 250 мг цефтриаксона и 5 мл или из 1 г цефтриаксона и 10 мл воды для инъекций. Раствор медленно вводят в вену в течение 2—4 мин.

Для внутривенной инфузии: приготовить раствор из 2 г цефтриаксона и 40 мл соответствующего бескальциевого инфузионного раствора (0,45% или 0,9% натрия хлорида, 2,5%, 5% или 10% глюкозы, 5% левулозы, 6% декстрана в глюкозе). Раствор вводится в течение 30 мин.

Взрослые и дети старше 12 лет: обычная доза составляет 1—2 г/сут однократно (или разделена на две равные дозы для приема 2 р/сут с интервалом 12 ч).

Местной реакции при в/м введении можно избежать введением в две различные зоны.

Общая суточная доза не должна превышать 4 г. В этом случае дозу 2 г вводят в виде внутривенной инфузии в течение 30 мин с 12-часовым интервалом.

Дети младше 12 лет: рекомендуемая доза составляет 50—75 мг/кг массы тела 1 р/сут (или разделена на две равные дозы для приема 2 р/сут).

Общая суточная доза не должна превышать 2 г.

Для новорожденных: рекомендуемая доза не должна превышать 50 мг/кг массы тела.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 10 мл/мин) дозы цефтриаксона не должны превышать 2 г/сут.

У пациентов с тяжелой почечной и тяжелой печеночной недостаточностью следует контролировать концентрации цефтриаксона в плазме.

Курс лечения зависит от тяжести инфекции. Терапию следует продолжать еще по крайней мере 3 дня после исчезновения симптомов инфекции.

Побочные эффекты

Как и при приеме других цефалоспоринов, при лечении цефтриаксоном могут наблюдаться следующие побочные эффекты:

- желудочно-кишечные (диарея, тошнота, рвота, стоматит, псевдомембранозный колит);
- кожные реакции (экзантема, аллергический дерматит, прурит, сыпь);
- гематологические (тромбоцитоз, эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия).

Местные реакции (болезненные затвердения, флебит) могут появляться в месте инъекции.

Побочные эффекты обычно бывают мягкими и не требуют прекращения терапии.

Хранение

При температуре не выше 25°С, в защищенном от света месте.

Приготовленный раствор цефтриаксона стабилен в течение 6 ч при температуре не выше 25°С и в течение 24 ч при хранении в холодильнике (2°—8°С).

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 008670 от 03.09.1998

Линезолид (Linezolid)

Оксазолидиноны

Табл. п.о. 600 мг
Гран. д/сусп. орал. 100 мг/5 мл, фл. 150 мл
Р-р д/инф. 2 мг/мл, фл. 300 мл

Антимикробная активность

Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S.pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L.monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Линезолид активен в отношении микроорганизмов, как чувствительных, так и резистентных к другим антибактериальным препаратам.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и хорошо **всасывается**. **Биодоступность** составляет около 100%, не зависит от приема пищи. **Максимальные концентрации** в крови достигаются через 1—2 ч. **Распределяется** во многих тканях и средах организма. Связь с белками достигает 31%. **Метаболизируется** в печени. **Выводится** преимущественно с мочой, в основном в неактивном состоянии. Период полувыведения — 4,5—5,5 ч, не зависит от возраста пациента и функции почек и печени.

Показания

Линезолид показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами, включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией:

- Внебольничная пневмония, вызванная S.aureus.
- Госпитальная пневмония.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Энтерококковые инфекции, включая вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*.

Способ применения и дозы

Взрослые: 400—600 мг в/в или внутрь с интервалом 12 ч.

Дети (5 лет и старше): рекомендуемая доза составляет 10 мг/кг массы тела 2 р/сут внутрь.

Максимальная доза для взрослых и детей не должна превышать 600 мг 2 р/сут.

Синонимы
Зивокс (США)

Линкомицин (Lincomycin)

Линкозамиды

Пор. лиоф. д/ин. 0,5 г
Р-р д/ин. 300 мг; 500 мг; 600 мг
Капс. 250 мг; 500 мг
Мазь 2%
Пленки

Антимикробная активность

Активен в отношении грамположительных кокков — *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*, в т.ч. *S. pneumoniae.* Эффективен в отношении *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину; 30% *Staphylococcus spp.*, устойчивых к эритромицину, имеют перекрестную устойчивость к линкомицину.

Не активен в отношении *Enterococcus spp* (в т.ч. *E. faecalis*), грамотрицательных микроорганизмов, грибов, вирусов, простейших.

Высокоактивен в отношении анаэробов. В последние годы отмечается рост устойчивости *Bacteroides spp.* к линкомицину. Проявляет активность в отношении *H. influenzae, B. anthracis, Mycoplasma spp., C. diphtheriae.*

В высоких дозах обладает бактерицидным действием.

Оказывает бактериостатическое действие, обусловленное подавлением белкового синтеза бактерий вследствие обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом; нарушает образование пептидных связей.

Фармакокинетика

При приеме внутрь **всасывание** составляет 30—40%. Прием пищи замедляет скорость и степень всасывания. Время достижения C_{max} — 2—3 ч. $T_{1/2}$ — 5 ч.

Хорошо **проникает** в ткани легких, печени, почек, через плацентарный барьер, в грудное молоко матери. В высоких концентрациях обнаруживается в костной ткани и суставах. Через ГЭБ линкомицин проникает в незначительных количествах, при менингите — проникновение повышается.

Частично **биотрансформируется** в печени.

Выводится в неизмененном виде и в виде метаболитов с желчью и почками.

Показания

- Инфекции нижних дыхательных путей (деструктивная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры) — в комбинации с цефалоспоринами II—III поколения.
- Инфекции костей и суставов (острый и хронический остеомиелит, гнойный артрит).
- Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез, флегмона, рожа, раневая инфекция).
- Интраабдоминальные инфекции (перитонит, абсцесс) — в комбинации с аминогликозидами или цефалоспоринами II—IV поколений.
- Гинекологические инфекции малого таза — в комбинации с цефалоспоринами II—III поколения.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Детский возраст до 1 месяца.

Предостережения

- Во избежание развития тромбофлебита и асептического абсцесса ЛС следует вводить глубоко в/м.
- При лечении линкомицином следует учитывать возможность развития псевдомембранозного колита.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при печеночной недостаточности — только по жизненным показаниям;
- при миастении (для парентерального введения).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Барбитураты	Несовместимость*
Миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады, вызванной миорелаксантами (особенно при парентеральном введении линкомицина)
Противодиарейные ЛС	Уменьшение действия линкомицина
Ампициллин	Несовместимость (при системном и наружном применении)*
Гепарин	Несовместимость*
Кальция глюконат	Несовместимость*

Группы и ЛС	Результат
Канамицин	Несовместимость (при системном и наружном применении)*
Магния сульфат	Несовместимость*
Теофиллин	Несовместимость*
Эритромицин	Антагонизм действия (при системном и наружном применении)*

* Нельзя смешивать в одной емкости.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии, абдоминальная боль, глоссит, стоматит, транзиторная гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз; при длительном применении — кандидоз ЖКТ, антибиотик-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит.
- **Аллергические реакции —** крапивница, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, анафилактический шок.
- **При быстром в/в введении** — снижение АД, головокружение, общая слабость, расслабление скелетной мускулатуры.
- **Система кроветворения —** обратимые лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.
- **Местные реакции —** при в/в введении — флебит.

Способ применения и дозы

Внутрь назначают за 1—2 ч до еды.

Вводят **в/м** или **в/в**. В/в вводят только капельно, со скоростью 60—80 кап/мин. Перед введением 2 мл 30% раствора (600 мг) разбавляют 250 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Детям назначают внутрь в дозе 30—60 мг/кг в сут, в/в — 10—20 мг/кг в сут независимо от возраста.

Продолжительность лечения в зависимости от формы и тяжести заболевания составляет 7—14 дней, при остеомиелите — 3 нед и более.

Режим дозирования при нарушении функции почек и печени

При почечной и/или печеночной недостаточности при парентеральном введении максимальная суточная доза составляет 1,8 г, интервал между введениями — не менее 12 ч.

Синонимы

КМП-Линкомицин (Украина), Линкоцин (Бельгия), Медоглицин (Кипр), Нелорен (Словения)

Ломефлоксацин (Lomefloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 400 мг
Табл. п.о. пленочн. 400 мг
Капли гл. 0,3%

Антимикробная активность

Обладает широким спектром антимикробного действия с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных микробов.

Активен в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli, E. cloacae, K. pneumoniae, P. vulgaris, Salmonella, Shigella* и др.), *Neisseria* (*gonorrhoeae, meningitidis*), *H. influenzae, M. catarrhalis, L. pneumophila*.

Умеренно активен: *Staphylococcus* (*aureus, epidermidis*), *Serratia spp., P. mirabilis, P. rettgeri, Enterobacter* (*aerogenes, agglomerans*), *Klebsiella* (*oxytoca, ozaenae*), *P. aeruginosa.*

Устойчивы: *Streptococcus spp., Burkholderia cepacia, Ureaplasma*, анаэробные бактерии.

Фармакокинетика

Быстро и полно (биодоступность более 90%) **всасывается** из ЖКТ после приема внутрь. Максимальный уровень в крови определяется через 1—1,5 ч. В низкой степени (10%) связывается с белками крови. Хорошо **проникает** в различные органы и ткани, где создаются концентрации, равные или превышающие сывороточные. Длительно циркулирует в организме: период полуэлиминации в крови 8—9 ч. В небольших количествах подвергается **био-**

трансформации в печени с образованием 5 метаболитов. **Выводится** преимущественно почками (70—80%), частично — с фекалиями (около 10%). При почечной недостаточности значительно меняется фармакокинетика ЛС, в частности увеличивается показатель $T_{1/2}$ в крови, в связи с чем требуется корректировка режима дозирования.

Показания

- Урогенитальные инфекции (цистит, уретрит, пиелонефрит, простатит).
- Кишечные инфекции (брюшной тиф, дизентерия, сальмонеллез).
- Инфекции кожи, мягких тканей, остеомиелит.
- Гонорея, хламидиоз.
- Инфекции глаз (конъюнктивит, в том числе хламидийный).
- Туберкулез легких (в комплексе с противотуберкулезными ЛС).
- Холера.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ломефлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

С осторожностью назначают:

- При тяжелом атеросклерозе сосудов головного мозга.
- При эпилепсии и судорожном синдроме в анамнезе.

В период применения ломефлоксацина следует избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.

С осторожностью применять у лиц, деятельность которых требует повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и магний; ЛС, содержащие железо и цинк	Замедление всасывания ломефлоксацина
НПВС	Увеличение токсичности НПВС
Пероральные антикоагулянты	Повышение активности пероральных антикоагулянтов
Пробенецид	Торможение почечной экскреции ломефлоксацина

Побочные действия

Ломефлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами.

- **Фотосенсибилизация** (встречается чаще, чем при применении других фторхинолонов).
- **Аллергические реакции** — сыпь, кожный зуд, крапивница.
- **ЖКТ** — псевдомембранозный колит, тошнота, рвота, диарея, извращение вкуса, боли в животе.
- **ССС** — аритмия, тахикардия, брадикардия, снижение артериального давления, стенокардия.
- **ЦНС** — судороги, тремор, депрессия, возбуждение, головная боль, головокружение, бессонница.

Способ применения и дозы

Внутрь и местно.

Продолжительность лечения зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

Режим дозирования при нарушении функции почек

При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин и пациентам, находящимся на гемодиализе, назначают в начальной дозе 400 мг/сут с последующим снижением до 200 мг/сут.

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

Синонимы

Ксенаквин (Индия), Ломефлокс (Сирия), Ломфлокс (Индия), Максаквин (Франция), Окацин (Франция)

Макропен (Macropen)

KRKA (Словения)

Мидекамицин (Mydecamycin), Миокамицин (Miocamycin)

Макролиды и азалиды

Табл. 400 мг (мидекамицин)
Сусп. орал. 175 мг/5 мл (миокамицин)

Антимикробная активность

Внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии, легионеллы, *Ureaplasma urealyticum*), грамположительные бактерии (стрептококки, стафилококки, *Corinebacterium diphteriae, Listeria monocytogenes, Erysipelothrix, Clostridium spp.*) и некоторые грамотрицательные бактерии (*Neisseria spp., Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Helicobacter spp., Campylobacter spp., Bacteroides spp.*).

Фармакокинетика

После приема внутрь препарат быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ. Максимальные концентрации мидекамицина и миокамицина достигаются через 1—2 ч после приема внутрь. Высокие концентрации мидекамицина и миокамицина создаются во внутренних органах (особенно в тканях легких, околоушной и подчелюстной железах) и коже. Период полувыведения составляет приблизительно 1 ч. Препарат метаболизируется в печени с образованием 2-х метаболитов, обладающих противомикробной активностью. Выводится с желчью и в меньшей степени (около 5%) с мочой.

Показания

- Инфекции дыхательных путей, мочеполового тракта, вызванные хламидиями, микоплазмами, легионеллами и *Ureaplasma urealyticum*.
- Инфекции дыхательных путей, инфекции кожи, подкожной клетчатки и другие инфекции, вызванные чувствительными к пенициллину бактериями, для лечения больных с повышенной чувствительностью к пенициллину.
- Энтерит, вызванный бактериями рода *Campylobacter*.
- Лечение и профилактика дифтерии и коклюша.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату, вспомогательным веществам и другим антибиотикам из группы макролидов. Тяжелая печеночная недостаточность.

Меры предосторожности

При длительном лечении следует контролировать функцию печени, если в анамнезе отмечались ее нарушения.

Взаимодействия

Не рекомендуется одновременное назначение Макропена и алкалоидов спорыньи или карбамазепина, т.к. мидекамицин снижает их метаболизм в печени. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с циклоспорином или варфарином, т.к. мидекамицин замедляет их выведение из организма.

Беременность и кормление грудью

Беременным женщинам следует назначать препарат, только если ожидаемая польза превышает риск для плода. Препарат проникает в материнское молоко, поэтому кормить грудью в период лечения не рекомендуется.

Побочные эффекты

Очень редко встречаются слабые расстройства ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, диарея), возможны также аллергические кожные реакции, эозинофилия, повышение активности печеночных трансаминаз, стоматит.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети с массой тела более 30 кг: по 1 таблетке 400 мг мидекамицина 3 р/сут. Максимальная суточная доза мидекамицина для взрослых — 1600 мг.

Дети с массой тела менее 30 кг: 20—40 мг миокамицина/кг массы тела в сутки в три приема или 50 мг миокамицина/кг массы

тела в сутки в два приема; в случае тяжелых инфекций — в три приема.
Регистрационное удостоверение П-8-242 № 008658 от 20.07.1998

Максипим® (Maxipime®)

Bristol-Myers Squibb (Италия)

Цефепим (Cefepim)

Бета-лактамные антибиотики

Пор. д/ин. 500 мг, 1 г и 2 г

Антимикробная активность

Максипим активен в отношении следующих микроорганизмов:

- **грамположительные аэробы —** *Staphylococcus aureus (*включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Staphylococcus epidermidis (*включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); другие штаммы стафилококков, включая *S. hominis, S. saprophyticus; Streptococcus pyogenes* (стрептококки группы A); *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы B); *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы со средней устойчивостью к пенициллину — МПК от 0,1 до 1 мкг/мл); другие бета-гемолитические стрептококки (группы C, G, F), *S. bovis* (группа D), стрептококки группы *Viridans* (большинство штаммов энтерококков, например *Enterococcus faecalis*, и стафилококки, резистентные к метициллину, резистентны к большинству цефалоспориновых антибиотиков, включая цефепим);
- **грамотрицательные аэробы —** *Pseudomonas* spp., включая *P. aeruginosa, P. putida, P. stutzeri; Escherichia coli, Klebsiella* spp., включая *K. pneumoniae, K. oxytoca, K. ozoanae; Enterobacter* spp., включая *E. cloacae, E. aerogenes, E. agglomerans, E. sakazakii; Proteus* spp., включая *P. mirabilis, P. vulgaris; Acinetobacter calcoaceticus* (subsp. *anitratus, lwoffi); Aeromonas hydrophila; Capnocytophaga* spp.; *Citrobacter* spp., включая *C. diversus, C. freundii; Campylobacter jejuni; Gardnerella vaginalis;Haemophilus ducreyi; Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae; Hafnia alvei; Legionella* spp.; *Morganella morganii; Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу); *Neisseria meningitidis; Providencia* spp. (включая *P. rettgeri, P. stuartii*); *Salmonella* spp.; *Serratia* (включая *S. marcescens*, *S. liquefaciens); Shigella* sp.; *Yersinia enterocolitica.*
(Цефепим неактивен в отношении некоторых штаммов *Xanthmonas maltophilia* [*Pseudomonas maltophilia*]);
- **анаэробы —** *Bacteroides* spp., включая *B. melaninogenicus* и другие микроорганизмы ротовой полости, относящиеся к *Bacteroides*; *Clostridium perfringens; Fusobacterium* spp.; *Mobiluncus* spp.; *Peptostreptococcus* sp.; *Veillonella* spp.

Цефепим не активен в отношении *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile.*

Фармакокинетика

Период полувыведения — в среднем около 2 ч. Общий клиренс — 120 мл/мин. При внутривенном ведении 2 г препарата с интервалом в 8 ч в течение 9 дней кумуляции не наблюдалось.

После внутримышечного введения **всасывается** полностью.

Терапевтические концентрации обнаруживаются в следующих жидкостях и тканях: моче, желчи, перитонеальной, буллезной жидкости, слизистом секрете бронхов, простате, аппендиксе и желчном пузыре.

Выводится почти полностью за счет почечных механизмов регуляции.

У больных с различной степенью почечной недостаточности период полувыведения из организма увеличивается. При тяжелых нарушениях функции почек, требующих проведения сеансов диализа, период полувыведения составляет в среднем 13 ч при гемодиализе и 19 ч при перитонеальном диализе. Больным с нарушенной функцией почек требуется корректировка дозы.

Показания

- Инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию и бронхит.
- Инфекции мочевых путей, как осложненные, например пиелонефрит, так и неосложненные.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Интраабдоминальные инфекции, включая перитонит и инфекции желчных путей.
- Гинекологические инфекции.
- Септицемия.
- Фебрильная нейтропения.
- Бактериальный менингит у детей.

Максипим показан для профилактики возможных инфекций при проведении полостных хирургических операций.

Противопоказания

Гиперчувствительность к цефепиму или L-аргинину, а также к антибиотикам цефалоспориновой группы, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам.

Особенности применения

С осторожностью назначать:

- при беременности;
- в период лактации.

Применение у детей

Препарат рекомендуется применять у детей с 2 месяцев. Безопасность и эффективность у детей младше 2 месяцев не установлена.

Способ применения и дозы

Дозы и путь введения зависят от чувствительности микроорганизмов возбудителей, тяжести инфекции, а также состояния функции почек у больного.

Внутривенный путь введения предпочтителен для больных с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями.

Взрослым и детям с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек:

Инфекции мочевого тракта, легкие и средней тяжести:	500 мг — 1г в/в или в/м	каждые 12 ч
Другие инфекции, легкие и средней тяжести:	1г в/в или в/м	каждые 12 ч
Тяжелые инфекции:	2 г в/в	каждые 12 ч
Очень тяжелые и угрожающие жизни инфекции:	2 г в/в	каждые 8 ч

Для профилактики возможных инфекций при проведении хирургических операций: за 60 мин до начала хирургической операции вводится 2 г препарата внутривенно в течение 30 мин. По окончании вливания дополнительно 500 мг метронидазола внутривенно. Растворы метронидазола не следует вводить одновременно с препаратом Максипим. Во время длительных (более 12 ч) хирургических операций, через 12 ч после первой дозы рекомендуется повторное введение равной дозы препарата Максипим с последующим введением метронидазола.

Детям от 2 мес максимальная доза не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Обычная рекомендуемая доза детям с массой тела до 40 кг при неосложненных инфекциях мочевых путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи и кожных структур, пневмонии, а также при эмпирическом лечении нейтропенической лихорадки составляет 50 мг/кг каждые 12 ч. Больным с нейтропенической лихорадкой и бактериальным менингитом каждые 8 ч. Обычная продолжительность лечения составляет 7—10 дней; тяжелые инфекции могут потребовать более продолжительного лечения.

Нарушение функции почек

Больным с нарушенной функцией почек (креатининовый клиренс < 30 мл/мин) исходная доза препарата должна быть такой же, как и больным с нормальной функцией почек. Рекомендуемые поддерживающие дозы цефепима представлены в таблице.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Рекомендуемые поддерживающие дозы			
> 50	Обычная доза, корректировки дозы не требуется			
	2 г каждые 8 ч	2 г каждые 12 ч	1 г каждые 12 ч	500 мг каждые 12 ч
30—50	2 г каждые 12 ч	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
11—29	2 г каждые 24 ч	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч
≤10	1 г каждые 24 ч	500 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч	250 мг каждые 24 ч

При гемодиализе за 3 ч удаляется из организма приблизительно 68% от дозы препарата. По завершении каждого сеанса диализа необходимо вводить повторную дозу, равную исходной дозе. При непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе препарат можно использовать в исходных нормальных рекомендованных дозах 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции с интервалом между дозами 48 ч.

Детям при нарушенной функции почек рекомендуется уменьшение дозы или увеличение интервала между введениями, как указано выше в таблице.

Взаимодействие

В испытаниях *in vitro* было продемонстрировано синергидное действие препарата Максипим по отношению к аминогликозидам.

При одновременном применении препаратов риск развития нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидных антибиотиков возрастает.

Побочные эффекты

Максипим обычно хорошо переносится. Частота побочных эффектов, связанных с применением препарата, низкая. Наиболее частыми были побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Ниже перечислены побочные эффекты, возникавшие с частотой > 0,1–1% (исключения приведены в скобках):

Аллергические реакции — сыпь (1,8%), зуд, крапивница.

ЖКТ — диарея (1,2%), тошнота, рвота, колиты (включая псевдомембранозный колит).

ЦНС — головная боль.

Другие реакции — повышение температуры, вагинит, эритема.

Местные реакции — в месте внутривенного введения отмечались у 5,2% больных: флебиты (2,9%) и воспаление (0,1%). Максипим при внутримышечном введении переносился очень хорошо: воспаление или боли в месте инъекции наблюдались у 2,6% больных.

Передозировка

При значительной передозировке описаны симптомы энцефалопатии.

В случаях значительного превышения рекомендованных доз, особенно у больных с нарушенной функцией почек, показан гемодиализ.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 №009965 от 2003 (ппр)

Мегион® (Megion®)

Hikma (Португалия)
для Biochemie GmbH

Цефтриаксон (Ceftriaxon)

Цефалоспорины III поколения

Пор. д/ин. 1 г и 0,5 г, фл., упаковки по 1, 5 и 50 флаконов

Антимикробная активность

Мегион обладает широким спектром бактерицидного действия. Он активен в отношении грамположительной и особенно грамотрицательной микрофлоры, а также некоторых анаэробов. Устойчив к большинству бета-лактамаз.

Фармакокинетика

Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. $T_{1/2}$ 8 ч. Биотрансформации не подвергается. Экскретируется в активной форме с желчью на 40—50% и с мочой на 50—60%.

Показания

- Сепсис.
- Менингит.
- Инфекции брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции у больных с пониженной функцией иммунной системы.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции дыхательных путей, в т.ч. ЛОР-органов (бронхит, госпитальная, аспирационная и ассоциированная с ИВЛ пневмония, эмпиема плевры).

- Инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит).
- Инфекции гениталий, в том числе гонорея.
- Гинекологические инфекции (эндометрит, сальпингит, тубооварильный абсцесс, пельвиоперитонит).
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Способ применения и дозы

Мегион вводится в/м или в/в 1 р/сут.

Взрослым: 1—2 г/сут.

Детям: 20—50 мг/кг/сут.

В тяжелых случаях суточная доза может быть увеличена до 4 г.

У больных с нарушенной функцией почек, при условии нормальной функции печени, коррекция дозы не требуется.

У больных с нарушенной функцией печени, при условии сохранения функции почек, коррекция дозы не требуется.

Регистрационное удостоверение
П № 013906/01 от 18.04.2002

Медоклав (Medoclav)

Medochemie (Кипр)

Амоксициллин/Клавуланат (Amoxicilline/Clavulanic acid)

Полусинтетические пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз

Табл. п/о (250 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты) № 16
Табл. п/о форте (500 мг амоксициллина тригидрата и 125 мг калиевой соли клавулановой кислоты) № 16
Пор. д/усп. орал. (в 5 мл 125 мг амоксициллина тригидрата и 31,25 мг калиевой соли клавулановой кислоты)
Пор. д/усп. форте орал. (в 5 мл 250 мг амоксициллина тригидрата и 62,5 мг калиевой соли клавулановой кислоты)

Антимикробная активность

Медоклав обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, в том числе продуцирующих бета-лактамазы 2, 3, 4 и 5 типов.

Показания

Инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей и легких, кожи и мягких тканей, остеомиелит, септический артрит, дентоальвеолярный абсцесс (не все инфекции полости рта, а именно эта, так как она вызывается анаэробами, которые высокочувствительны к медоклаву), желудочно-кишечные инфекции, инфекции почек и мочевыводящих путей, гинекологические инфекции, гонорея, мягкий шанкр, сепсис, перитонит, хирургическая инфекция.

Способ применения и дозы

Взрослые и дети старше 12 лет:

При легких инфекциях: 1 табл. 375 мг 3 р/сут

При тяжелых инфекциях: 1 табл. 625 мг 3 р/сут.

Дети[1]:

от 7 до 12 лет: 10 мл суспензии 3 р/сут или 5 мл суспензии форте 3 р/сут;

от 2 до 7 лет: 5 мл суспензии 3 р/сут;

от 9 мес. до 2 лет: 2,5 мл суспензии 3 р/сут.

Регистрационные удостоверения:
П № 014290/02-2002 от 08.08.2001 (пор. д/усп. орал.)
П № 014290/03-2002 от 08.08.2001 (табл. п.о.)
П № 014290/01-2002 от 08.08.2001 (пор. д/усп. орал. форте)

Медофлюкон (Medoflucon)

Medochemie (Кипр)

Флуконазол (Fluconazole)

Противогрибковые средства

Капс. 50 мг N. 7
Капс. 150 мг N. 1
Капс. 200 мг N. 1

[1] В тяжелых случаях дозы могут быть удвоены.

Противогрибковая активность

Медофлюкон обладает широким спектром противогрибкового действия. Он оказывает фунгистатический эффект в отношении *Candida albicans*, ряда штаммов *Candida nonalbicans* (*C. guilliermondii*, *C. pseudotropicalis*, *C. torulopsis*, *C. kefyr*, *C. stellatoidea*), а также *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidiodes immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Показания

- Кандидозы.
- Отрубевидный (разноцветный) лишай.
- Глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.
- Криптококкоз (кожи, легких и др. органов), криптококковый менингит.
- Профилактика грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом, трансплантированными органами и злокачественными новообразованиями, а также получающих длительную антибактериальную, глюкокортикоидную, цитостатическую или лучевую терапию.

Способ применения и дозы

Применяется внутрь.

Дозы для взрослых:

При поверхностных микозах — 50—100 мг 1 р/сут или 150 мг 1 р/нед.

При кандидемии, висцеральном кандидозе, грибковом менингите, кандидозах у больных с иммунодефицитными состояниями, глубоких эндемических микозах — 200—400 мг 1 р/сут.

Дозы для детей:

При кандидозе кожи и слизистых оболочек — 3—6 мг/кг/сут.

При генерализованном кандидозе и грибковом менингите — 6—12 мг/кг/сут.

Для профилактики грибковых инфекций — 3—12 мг/кг/сут.

Регистрационное удостоверение
П № 011967/01-2000 от 27.06.2000

Медоцеф (Medocef)

Medochemie (Кипр)

Цефоперазон (Cefoperazone)

Цефалоспорины III поколения

Пор. д/ин. 1 г N. 1, N. 10 и N. 100, 2 г N. 1, N. 100

Антимикробная активность

Медоцеф обладает широким спектром бактерицидного действия. Он активен в отношении грамположительной и особенно грамотрицательной микрофлоры, включая синегнойную палочку, бактероиды и другие полирезистентные госпитальные штаммы. Устойчив к большинству бета-лактамаз.

Фармакокинетика

После в/м введения максимальная концентрация достигается через 1—2 ч, после в/в — к концу введения. Хорошо проникает в ткани и жидкости организма. $T_{1/2}$ 1,2—2,4 ч. Биотрансформации не подвергается. Экскретируется в активной форме с желчью на 70—80% и с мочой.

Показания

- Сепсис.
- Инфекции кожи и мягких тканей, в том числе раневая инфекция.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, госпитальная, аспирационная и ассоциированная с ИВЛ пневмония, эмпиема плевры).
- Абдоминальные инфекции (перитонит, холецистит, параректальный абсцесс).
- Инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит).
- Гинекологические инфекции (эндометрит, сальпингит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит).
- Гонорея.
- Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Способ применения и дозы

Медоцеф вводится в/м или в/в 2 р/сут.

Взрослым: 2—4 г/сут.

Детям: 25—100 мг/кг/сут.

В тяжелых случаях дозы могут быть удвоены.

При почечной недостаточности коррекции режима дозирования не требуется.

При печеночной недостаточности суточная доза не должна превышать 1—2 г.

Регистрационное удостоверение
П № 011311/01-1999 от 11.08.1999

Меропенем (Meropenem)

Карбапенемы

Пор. д/ин. 500 мг и 1 г

Антимикробная активность

Наиболее активен в отношении *Enterobacteriaceae, S. pneumoniae* (в том числе пенициллинрезистентных штаммов), *Streptococcus spp., S. aureus, Staphylococcus spp., H. influenzae, N. gonorrhoeae, N. meningitidis*, листерий, анаэробов.

Умеренно активен в отношении *P. aeruginosa, Acinetobacter spp., B. cepacia, E. faecalis.*

Не действует на оксациллинрезистентные стафилококки, *E. faecium, S. maltophilia.*

Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют 62 мг/л. $T_{1/2}$ в крови — 1 ч. В незначительной степени (около 2%) связывается с белками плазмы. Хорошо распределяется в организме, **проникает** в различные органы и ткани: концентрации в тканях составляют в среднем 40—60% от концентраций в крови. Проникает через ГЭБ при менингите. Не метаболизирует в организме. За сутки с мочой **выводится** 75% введенной дозы ЛС.

Показания

- Тяжелые и опасные для жизни госпитальные инфекции, в том числе в отделениях реанимации и интенсивной терапии (пневмония, в том числе у пациентов на ИВЛ, инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные, гинекологические, послеоперационные раневые инфекции, сепсис).
- Осложненная пневмония (деструкция, абсцесс, эмпиема).
- Вторичный гнойный менингит, в том числе после нейрохирургических операций.
- Инфекции на фоне нейтропении.
- Инфекции, вызванные *P. aeruginosa.*
- Инфекции, вызванные резистентными к цефалоспоринам III—IV поколения энтеробактериями.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при сопутствующих заболеваниях печени (требуется тщательный контроль уровня трансаминаз и билирубина).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Замедление выведения меропенема и увеличение его концентрации в плазме крови
Ганцикловир	Повышение риска развития генерализованных судорог
Гепарин	Несовместимость в инфузионном растворе

Совместим с 0,9% раствором натрия хлорида, 5% или 10% растворами глюкозы, с 0,02% раствором натрия бикарбоната, 5% раствором глюкозы с 0,225% натрия хлорида, 5% раствором глюкозы с 0,15% калия хлорида, 2,5% и 10% раствором маннитола.

Побочные эффекты

Меропенем обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов и цефалоспоринов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции** — флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение, тремор, судороги.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, билирубина.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Почки** — повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции**: вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы

В/в в виде болюса или инфузии в дозе 500 мг 3 р/сут

У детей старше 3 месяцев: 10—20 мг/кг 3 р/сут, при менингите, муковисцидозе — 40 мг/кг 3 р/сут.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота, судороги.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Меронем

Метронидазол (Metronidazole)

Нитроимидазолы

Р-р д/ин. 500 мг
Р-р д/инф. 500 мг
Табл. 200 мг; 250 мг; 400 мг
Супп. ваг. 100 мг
Гель наружн. 1%
Сусп. оральн. 200 мг/5 мл

Антимикробная активность

Метронидазол — один из основных антимикробных ЛС для лечения анаэробных и протозойных инфекций, характеризуется широким спектром действия в отношении большинства анаэробных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих (неклостридиальных), активен в отношении возбудителей протозойных заболеваний и некоторых бактерий из группы микроаэрофилов.

Наиболее активен в отношении большинства грамотрицательных анаэробных бактерий, включая группу *Bacteroides spp.*— *B. fragilis, B. caccae, B. uniformis, B. distasonis, B. ovatus, B. thetaiotaomicron, B. vulgatus; Fusobacterium — F. nucleatum, F. necrophorum; Prevotella spp. — P. bivia; P. buccae, P. disiens; Porphyromonas spp.*; грамположительных анаэробных спорообразующих палочек — *Clostridium spp.* (включая *C. difficile*), *Eubacterium spp.*; грамположительных анаэробных кокков — *Peptococcus; Peptostreptococcus; T. vaginalis, E. histolytica, G. lamblia* (*L. intestinalis*), *Balantidium coli.*

Менее активен в отношении микроаэрофилов — *Helicobacter spp., H. pylori; G. vaginalis.* К метронидазолу устойчивы большинство штаммов *Propionibacterium.*

Не активен в отношении факультативных анаэробов, аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, плазмодиев малярии, патогенных грибов и вирусов.

Фармакокинетика

Хорошо и быстро **всасывается** после приема внутрь, биодоступность около 100%; C_{max} достигается через 1—2 ч и составляет в зависимости от дозы от 6 до 40 мг/л; связывается с белками плазмы до 20%.

Проникает в ткани и жидкости организма, проходит гистогематические барьеры, обеспечивает терапевтические концентрации в ликворе и ткани мозга, проникает в грудное молоко. Медленно выводится из организма: $T_{1/2}$ — 6—10 ч.

При повторных введениях кумулирует.

Биотрансформируется в печени с образованием двух метаболитов, из которых

один (2—гидрокси-метил — метронидазол) обладает таким же антимикробным спектром, как метронидазол, но несколько уступает ему по степени активности; этот метаболит действует синергидно с метронидазолом, повышая его антимикробный эффект.

Метронидазол и его метаболиты **выводятся** в основном путем почечной экскреции до 60—80% причем, около 20% составляет неизмененный метронидазол; от 6 до 15% выводится с желчью и фекалиями.

Показания

Основные показания

- Заболевания, вызванные анаэробными бактериями, в том числе при смешанной аэробно-анаэробной инфекции (в комбинации с цефалоспоринами или фторхинолонами).
- Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцессы.
- Инфекция мягких тканей, костей, суставов, инфекция полости рта, околозубных тканей.
- Гинекологические инфекции: эндометрит, тубоовариальный абсцесс.
- Инфекции ЦНС: абсцесс мозга, менингит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.
- Псевдомембранозный колит.
- Бактериальные вагинозы.
- Инфекции, вызванные простейшими:
  — трихомониаз;
  — амебная дизентерия — кишечная и, главным образом, — внекишечная генерализованная форма инфекции, включая амебный абсцесс печени и мозга;
  — лямблиоз;
  — балатидиаз.
- Комбинированная терапия инфекции, вызванной *H. pylori.*

Дополнительные показания

- Драгункулез (ришта — возбудитель *Dracunculus medinensis*), для уменьшения воспалительной реакции вокруг образующихся язв.
- Как радиосенсибилизирующее средство, парентерально, в высоких дозах по специальной методике при лучевой терапии опухолей; используется растворимая форма в виде гемисукцината метронидазола
- Профилактика:
  — анаэробной инфекции при хирургических вмешательствах;
  — трихомонадной инфекции (у половых партнеров).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к производным нитроимидазола.
- Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.
- Беременность (I триместр).
- Период грудного вскармливания.

Предостережения

- Применение при беременности допустимо по жизненным показаниям во II и III семестрах при отсутствии более безопасных альтернативных средств.
- При применении у детей раннего возраста учитывать возможное увеличение периода полувыведения у новорожденных до 1 суток и более.
- При нарушении метаболической функции печени учитывать снижение метаболизма метронидазола, увеличение концентрации ЛС в крови выше терапевтических и риск нежелательных реакций в связи с передозировкой.
- При смешанной аэробно-анаэробной инфекции и комбинированном применении с фторхинолонами контролировать возможные нежелательные реакции со стороны ЦНС (в клинических наблюдениях не отмечены).

Взаимодействия

Метронидазол для в/в введения не рекомендуется смешивать с другими ЛС.

Группы и ЛС	Результат
ЛС, индуцирующие ферменты микросомального окисления в печени	Повышение элиминации метронидазола и уменьшение его концентрации в плазме крови

Группы и ЛС	Результат
ЛС лития (векуроний)	Повышение концентрации лития в плазме крови и развитие симптомов интоксикации
Варфарин и другие непрямые антикоагулянты	Усиление действия варфарина и других непрямых антикоагулянтов*
Дисульфирам	Возможно развитие неврологических симптомов**
Циметидин	Торможение метаболизма метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений
Этанол	Непереносимость этанола (подобно дисульфираму)*

* При всех способах применения метронидазола
** Не следует назначать метронидазол пациентам, которые принимали дисульфирам в течение последних двух недель.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** диарея, анорексия, тошнота, рвота, кишечная колика, запоры, "металлический" привкус во рту, сухость во рту, глоссит, стоматит, панкреатит.
- **Нервная система —** головокружение, нарушение координации движений, атаксия, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость, слабость, бессонница, головная боль, судороги, галлюцинации, периферическая нейропатия.
- **Мочевыводящая система —** дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.
- **Аллергические реакции —** крапивница, кожная сыпь, гиперемия кожи, заложенность носа, лихорадка, артралгии, слезотечение.
- **Местные реакции —** в месте в/в введения — тромбофлебит (боль, покраснение или отечность); при интравагинальном введении — ощущение жжения или раздражение полового члена у полового партнера, ощущение жжения или учащенное мочеиспускание, вульвит (зуд, жгучая боль или гиперемия слизистой оболочки в области наружных половых органов).
- **Другие реакции —** нейтропения, лейкопения, уплощение зубца Т на ЭКГ; после окончания отмены ЛС — развитие кандидоза влагалища.

Способ применения и дозы

Внутрь принимают во время или после еды (или запивая молоком), не разжевывая.

Вводят **в/в** капельно, длительность инфузии 30—40 мин.

При **наружном применении** крем или гель наносят на предварительно очищенную кожу тонким слоем. При необходимости накладывают окклюзионную повязку. Нанесение крема и геля можно чередовать.

Интравагинально применяют в виде интравагинальных свечей или таблеток, одновременно с приемом внутрь. Во время курса лечения следует избегать половых контактов.

Детям для приема **внутрь** ЛС назначают в следующих дозах: в возрасте 1—3 лет — 1/4 дозы взрослого, в возрасте 3—7 лет — 1/3 дозы взрослого, 7—10 лет — 1/2 дозы взрослого.

ЛС в форме таблеток при трихомониазе назначают детям в возрасте 2—5 лет — 250 мг/сут; 5—10 лет — 250—375 мг/сут, старше 10 лет — 500 мг/сут. Суточную дозу следует разделить на 2 приема. Курс лечения — 10 дней.

При лямблиозе детям в возрасте до 1 года — по 125 мг/сут, 2—4 лет — по 250 мг/сут, 5—8 лет — по 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 м.

ЛС в форме суспензии для приема внутрь назначают при анаэробных бактериальных инфекциях детям в дозе 7 мг/кг каждые 8 ч, курс лечения — 7—10 дней.

При лямблиозе детям в возрасте 2—5 лет — 200 мг/сут, 5—10 лет — 300 мг/сут, 10—15 лет — 400 мг/сут. Продолжительность лечения лямблиоза — 5 дней. Курс лечения можно повторить через 10—15 дней.

Детям в возрасте до 12 лет при гнойно-септических заболеваниях вводят **в/в** капельно в разовой дозе 7,5 мг/кг по той же схеме, что и взрослым.

Продолжительность зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

Режим дозирования при нарушении функции почек

При выраженных нарушениях функции почек (КК менее 10 мл/мин) суточную дозу для приема внутрь следует уменьшить в 2 раза.

При в/в введении пациентам с хронической почечной недостаточностью и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза — не более 1 г, кратность введения — 2 р/сут.

Передозировка

Симптомы: при приеме внутрь или в/в введении тошнота, рвота, анорексия.

Лечение симптоматическое. Специфического антидота нет.

Синонимы

Акваметро (Индия), Апо-Метронидазол (Канада), Клион (Венгрия), Медазол (Хорватия), Метрогил (Индия), Метролакэр (Индия), Метронидазол Ватхэм (Россия), Метронидазол Никомед (Дания), Метронидазол-Русфар (Россия), Метронидазол-ТАТ (Россия), Метронидазол-Тева (Израиль), Розамет (Хорватия), Росекс (Франция), Трихазол (Индия), Трихоброл (Россия), Трихопол (Россия), Флагил (Индия), Эфлоран (Словения)

Мидекамицин (Midecamycin)

Макролиды

Табл. п.о. 400 мг
Пор. д/сусп. орал. 175 мг/5 мл

Антимикробная активность

Имеет широкий спектр антимикробного действия, включающий как грамположительные (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp.* (в т.ч. *S. pneumoniae*), *L. monocytogenes, B. anthracis, C. diphtheriae*), так и грамотрицательные (*N. gonorrhoeae, H. influenzae, B. pertussis, Campylobacter spp., M. catarrhalis, Brucella spp.*) и внутриклеточные микроорганизмы: *Legionella spp., Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Treponema spp., Rickettsia spp.* Грамотрицательные энтеробактерии, анаэробы, *P. aeruginosa* устойчивы. Является антибиотиком резерва для лечения бактериальных инфекций, вызванных возбудителями, устойчивыми к пенициллину (в т.ч. *Staphylococcus spp.*).

Обладает бактериостатическим действием, в отношении стрептококков и пневмококков — бактерицидным. Обратимо связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны бактерий и подавляет синтез белка.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и достаточно полно **всасывается** из ЖКТ: C_{max} после приема 600 мг — 0,8 мг/мл, T_{max} — 1 ч. Концентрации выше, чем в сыворотке, создаются во внутренних органах (особенно в легких, миндалинах, бронхиальном секрете, околоушной и подчелюстной железах) и коже. Проникает внутрь клеток микроорганизма. Терапевтические концентрации сохраняются в течение 6 ч. $T_{1/2}$ — 0,6—1,5 ч. **Метаболизируется** в печени с образованием двух фармакологически активных метаболитов. **Выводится** в основном с желчью, небольшая часть — с мочой (менее 10%).

Показания

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями:

- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов: бронхит, пневмония (в т.ч. атипичная), тонзиллит, отит, синусит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции мочеполовых органов (в т.ч. негонококковый уретрит).
- Энтериты, вызываемые *Campylobacter*.
- Трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, скарлатина, рожа, дифтерия, коклюш.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.

Предостережения

Во время лечения следует:

- при длительном применении контролировать лабораторные показатели, характеризующие функцию печени, особенно у пациентов с заболеванием печени в анамнезе.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Алкалоиды спорыньи, карбамазепин	Уменьшение метаболизма в печени алкалоидов спорыньи, карбамазепина
Непрямые антикоагулянты (варфарин)	Снижение выведения непрямых антикоагулянтов (варфарина)
Циклосерин	Снижение выведения мидекамицина

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** крапивница.
- **ЖКТ —** тошнота, анорексия, ощущение тяжести в эпигастрии, рвота, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.
- **Другие реакции —** слабость.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды. Детям младшего возраста — желательно в форме суспензии. Для приготовления суспензии к порошку из флакона необходимо добавить 100 мл дистиллированной воды, перед каждым употреблением суспензию взбалтывают. Срок годности приготовленной суспензии — 14 дней (при хранении в холодильнике).

Максимальная суточная доза для взрослых — 1,6 г.

Разовая доза для детей зависит от массы тела и составляет: при массе до 5 кг — 3,75 мл; 5—10 кг — 7,5 мл; 10—15 кг — 10 мл; 15—20 кг — 15 мл; 20—30 кг — 22,5 мл. **Продолжительность лечения** составляет 7—10 дней, при хламидийных инфекциях — 14 дней.

Синонимы

Макропен (Словения)

Микомакс (Mycomax)

Leciva a.o. (Чехия)

Флуконазол (Fluconazole)

Антимикотики

Капс. 50 мг N 7; 100 мг N 7; 150 мг N1

Противогрибковая активность

Флуконазол относится к противогрибковым средствам группы триазола, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в мембранах клетки грибов, механизм действия обусловлен блокадой цитохрома Р-450. Наиболее чувствительными к флуконазолу являются *Candida spp., Cryptococcus spp., Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.* Флуконазол активен также при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* (в том числе и внутричерепные инфекции) и *Histoplasma capsulatum*.

Показания

- Генитальный кандидоз, включая вагинальный кандидоз (острый или хронический рецидивирующий). Препарат используют в качестве средства профилактики с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза.
- Кандидозный баланит.
- Генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций.
- Микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области; отрубевидный лишай; онихомикоз.
- Профилактика рецидива кандидоза слизистых оболочек полости рта и глотки у больных СПИДом.

Фармакокинетика

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается в ЖКТ, уровни его концентрации в плазме и относительная биодоступность превышают 90% от уровней концентрации флуконазола, вводимого внутривенно. Одновременный прием пищи не

оказывает влияния на всасывание препарата. После приема препарата внутрь, натощак, пик концентрации флуконазола в плазме отмечается через 30—90 мин, период полувыведения составляет около 30 ч.

Противопоказания

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к флуконазолу или близким по структуре азольным соединениям, другим компонентам препарата, при одновременном назначении с астемизолом и терфенадином.

Не рекомендуется назначать препарат в капсулах детям с массой тела ниже 20 кг и в возрасте до 3 лет.

Не рекомендуется применять препарат в период беременности и кормления грудью.

Способ применения и дозы

При лечении вагинального кандидоза флуконазол назначают в дозе 150 мг однократно. С целью снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза препарат может быть назначен повторно в дозе 150 мг 1 р/мес после окончания менструации. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально, может варьировать в пределах от 4 до 12 мес. В ряде случаев возможно более частое назначение препарата.

При лечении кандидозного баланита препарат назначают однократно в дозе 150 мг.

При микозах кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области и кандидозах кожи рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 р/нед или 50 мг 1 р/сут. Продолжительность курса лечения составляет, как правило, 2—4 недели, однако в случае микоза стоп продолжительность курса лечения может быть более длительной (до 6 недель).

При лечении отрубевидного лишая рекомендуемая доза составляет 50 мг 1 р/сут в течение 2—4 нед или 300 мг 1 р/нед в течение 2 нед.

При кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях курс лечения начинают с дозы 400 мг, принимаемой в первые сутки, далее препарат назначают в дозе 200 мг, при недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 400 мг в сутки.

При кандидозе полости рта и глотки препарат назначают по 50—100 мг 1 р/сут, продолжительность курса лечения — 7—14 дней. Для профилактики рецидивов кандидоза полости рта и глотки у больных СПИДом после окончания полного курса основного лечения препарат следует назначать в дозе по 150 мг 1 р/нед.

Побочные эффекты

Обычно флуконазол переносится хорошо. В ряде случаев отмечаются побочные реакции со стороны ЖКТ в виде тошноты, боли в животе, диареи, метеоризма. Следующим по частоте побочным эффектом является кожная сыпь. В редких случаях отмечается головная боль.

Особые указания

Лечение препаратом следует начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований, но после получения данных микологического исследования следует соответствующим образом скорректировать схему курса лечения.

Регистрационное удостоверение
П № 013252/01-2001 от 31.04.2001

Миконазол (Miconazole)

Азолы

Супп. ваг. 100 мг; 200 мг; 400 мг
Капс. ваг. 200 мг; 400 мг
Крем 2%
Гель для приема внутрь 20 мг/г
Спрей—пудра 0,16%

Антимикробная активность

Активен в отношении дерматофитов, дрожжевых и некоторых других грибов (*C. immitis, C. neoformans, P. boydii, P. brasiliensis, C. albicans, Trichophyton, Epidermophyton, M. furfur*), некоторых грамположительных бактерий.

Не изменяет состав микрофлоры и pH влагалища. Быстро устраняет зуд, который обычно сопровождает грибковые инфекции.

Ингибирует синтез эргостерина, изменяет липидный состав мембраны, в результате чего происходит гибель грибка.

Фармакокинетика

Системное **всасывание** ЛС при интравагинальном и наружном применении очень низкое. При системном применении быстро разрушается в печени; почками **выводится** 14—15% дозы в виде неактивных производных.

Снижение концентраций в крови трехфазное, с $T_{1/2}$ 0,4, 2,1 и 24,1 ч для каждой из фаз. Гистогематические барьеры преодолевает плохо. В спинномозговую жидкость практически не проникает.

Показания

Для наружного применения:

- Дерматомикозы, вызванные грибами, чувствительными к ЛС (в т.ч. при вторичном инфицировании грамположительными микроорганизмами).
- Онихомикоз.

При местном применении:

- Вагинальные и вульвовагинальные кандидозы.
- Грибковый баланит.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность (II—III триместр — для применения вагинальных форм).
- Кормление грудью.
- Печеночная и/или почечная недостаточность.
- Детский возраст (до 12 лет).

Предостережения

Необходимо проводить одновременное лечение обоих половых партнеров.

Во время лечения следует:

- проводить микологический контроль, результаты которого определяют продолжительность лечения (обычно 2—6 нед);
- в период беременности вагинально использовать миконазол только в первом триместре;
- учитывать, что при местном применении крем не всасывается и может использоваться во время беременности и в период грудного вскармливания;
- избегать попадания ЛС в глаза;
- при поражении ногтей обрезать их как можно короче, при поражении стоп тщательно обрабатывать межпальцевые промежутки.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при сахарном диабете;
- нарушениях микроциркуляции.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Кумариновые антикоагулянты	Усиление действия кумариновых антикоагулянтов
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление действия пероральных гипогликемических ЛС
Фенитоин	Усиление действия фенитоина

Побочные эффекты

- **При приеме внутрь** — тошнота, при длительном лечении — диарея, в редких случаях — аллергические реакции.
- **При наружном применении** редко — кожные реакции.
- **При применении влагалищного крема** — аллергические реакции. Использование крема в чрезмерных количествах — раздражение кожи, зуд, чувство жжения (обычно исчезает при прекращении терапии).

Способ применения и дозы

Наружно (крем, спрей-порошок) наносят на пораженную поверхность мягкими втирающими движениями.

Местно (свечи вагинальные, капсулы вагинальные) вводят глубоко во влагалище, на ночь.

Длительность лечения при дерматомикозах определяется полным исчезновением симптомов и в течение нескольких последующих дней для предупреждения их рецидивов. Лечение онихомикоза — непрерывное, в течение 3 мес.

При местном применении миконазола лечение продолжают еще в течение 14 дней после исчезновения симптомов.

Синонимы
Гинезол 7 (США), Гино-Дактарин (Бельгия), Гино-Микозал (ОАЭ), Дактарин (Бельгия), Микозон (Индия)

Микоспор (Mycospor)

Bayer AG (Германия)

Бифоназол (Bifonazole)

Антимикотики

Крем 1%
Мазь 1% в наборе для лечения ногтей
Р-р 1%

Фармакологическое действие

Бифоназол, активное вещество крема, мази и раствора Микоспор, является производным имидазола и обладает широким спектром антимикотического действия, включающим дерматофиты, дрожжевые и плесневые грибы, а также такие грибы, как *Malassezia furfur*. Микоспор эффективен и против *Corynebacterium minutissimum*. Против дерматофитов бифоназол проявляет, главным образом, фунгицидное действие, тогда как против дрожжеподобных грибов он в основном является фунгистатическим. Бифоназол подавляет биосинтез эргостерола на двух различных уровнях, что отличает его от других азольных производных и противогрибковых веществ, действующих только на одном уровне. Подавление синтеза эргостерола приводит к структурным и функциональным повреждениям цитоплазматической мембраны грибов. В состав мази из набора для лечения ногтей входит мочевина в качестве кератолитического средства. Благодаря особой формуле препарата, кератин инфицированного ногтя под действием мочевины размягчается, что позволяет произвести его удаление безболезненно, нехирургическим путем. Более того, исследования *in vitro* показали, что мочевина увеличивает глубину проникновения бифоназола. Таким образом, комбинация бифоназола и мочевины усиливает антимикотическое действие препарата.

Показания

Для крема и раствора Микоспора

Микозы кожи, вызванные дерматофитами, дрожжевыми, плесневыми и другими патогенными грибами, например *Malassezia furfur*, а также инфекции, вызванные *Corynebacterium minutissimum*: эпидермофития стоп, кистей, туловища, паховая дерматофития, отрубевидный лишай, поверхностный кандидоз и эритразма (сыпь в виде красновато-коричневых пятен, преимущественно в подмышечной и паховой области).

Для мази в виде набора для лечения ногтей

Атравматичное удаление инфицированных грибами ногтей с одновременным антимикотическим действием.

Способ применения и дозы

Для Микоспора в виде крема и раствора

Применяют один раз в день, лучше всего вечером, перед сном. Микоспор тонким слоем наносят на пораженные участки кожи и втирают.

Для Микоспора в виде мази для лечения ногтей

Мазь наносят на инфицированный ноготь 1 р/сут в количестве, достаточном для того, чтобы покрыть всю поверхность ногтя тонким слоем. Затем обработанный ноготь заклеивают пластырем и оставляют под повязкой на 24 часа, после чего повязку меняют. После снятия пластыря палец (либо руку или ногу) погружают в теплую воду примерно на 10 минут и затем осторожно удаляют скребком размягченную субстанцию инфицированного ногтя. Обработанные таким образом ногти тщательно высушивают, вновь наносят мазь и заклеивают пластырем. Покрывать мазью участки кожи, прилегающие к ногтю, не нужно.

Длительность терапии

Для Микоспора в виде крема и раствора

Обычно необходимая продолжительность лечения составляет:

Микозы и эпидермофития стоп	3 недели
Микозы туловища, рук и кожных складок (дерматофития туловища, кистей, паховая дерматофития)	2—3 недели

Отрубевидный лишай, эритразма	2 недели
Поверхностный кандидоз кожи	2—4 недели

Полоски крема (длиной 1 см) обычно достаточно для обработки поверхности, приблизительно равной площади ладони.

Для Микоспора в виде мази для лечения ногтей

Лечение нужно проводить тщательно, меняя повязки каждый день, и продолжать до тех пор, пока инфицированная грибком размягченная ногтевая субстанция не перестанет удаляться скребком, и ногтевое ложе не станет гладким. Для этого обычно требуется 7—14 дней, в зависимости от степени распространения инфекции и толщины ногтя.

Крем Микоспор в наборе для лечения ногтей действует только на инфицированную ногтевую субстанцию, не влияя на здоровые участки.

После отделения пораженной ногтевой пластины лечащий врач должен проверить, завершен ли онихолизис, в случае необходимости полностью очистив ногтевое ложе, и назначить заключительную противогрибковую терапию.

Заключительную противогрибковую терапию ногтевого ложа следует проводить кремом Микоспор, который применяют по 1 р/сут в течение примерно 4 недель.

Регистрационное удостоверение
П № 013923/03-2002 от 28.06.2002

Моксифлоксацин (Moxifloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 400 мг

Антимикробная активность

Обладает широким спектром антимикробной активности. В отличие от ранних фторхинолонов, сохраняя свойственную им активность в отношении грамотрицательных аэробных микробов, обладает повышенной активностью в отношении большинства микроорганизмов, вызывающих инфекции дыхательных путей (грамположительные, атипичные), и относится к группе так называемых "респираторных фторхинолонов". Единственный фторхинолон, проявляющий высокую активность в отношении анаэробов.

Активен в отношении**:** *S. pneumoniae* (чувствительные и устойчивые к пенициллину), *S. pyogenes, S. aureus* (в том числе некоторых штаммов, устойчивых к метициллину), H. *influenzae* (не продуцирующие и продуцирующие бета-лактамазы), *M. catarrhalis* (не продуцирующие и продуцирующие бета-лактамазы), *M. pneumoniae, L. pneumophila, Chlamydia spp., Bordetella*, семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus* и др.), *Neisseria spp., V. cholera, M. tuberculosis*, некоторые анаэробы (кокки, *B. fragilis, C. perfringens*).

Менее активен в отношении**:** *P. aeruginosa, S. maltophilia, M. avium*, некоторых анаэробов (*C. difficile* и др.).

Мало активен: энтерококки, стафилококки, резистентные к ципрофлоксацину.

Фармакокинетика

Достаточно быстро **всасывается** из ЖКТ: максимальные концентрации в крови достигаются через 1,5—2,5 ч; всасывание почти полное (биодоступность 90%). Связывается белками крови на 40%, имеет большой объем распределения (2—3 л/кг). Хорошо **проникает** в различные органы и ткани, включая ткани дыхательных путей, где создаются концентрации, превышающие сывороточные. Хорошо проникает в клетки (нейтрофилы, альвеолярные макрофаги), где содержится в концентрациях, намного превышающих внеклеточные. Длительно циркулирует в организме с периодом полуэлиминации 11—16 ч, что делает возможным его применение один р/сут. Подвергается в печени биотрансформации с образованием двух метаболитов. **Выводится** (неизмененный и метаболиты) с мочой в количестве 35—40%, с фекалиями — 60%.

Ввиду сбалансированности почечной и внепочечной элиминации выраженных

изменений фармакокинетики при почечной и печеночной недостаточности не происходит.

Показания
- Внебольничная пневмония.
- Обострение хронического бронхита.
- Острый и хронический синусит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, простатит).
- В комплексной терапии туберкулеза легких.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к моксифлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения
С осторожностью назначают:
- при заболеваниях ЦНС с предрасположенностью к судорогам;
- при врожденных или приобретенных заболеваниях, сопрождающихся удлинением интервала QT на ЭКГ;
- при нарушении электролитного баланса, особенно при гипокалиемии;
- при клинически значимой брадикардии;
- при клинически значимой сердечной недостаточности со сниженным левожелудочковым выбросом;
- при наличии аритмии в анамнезе;
- у пациентов с нарушенной функцией печени (увеличение содержания трансаминаз более чем в 5 раз).

Не следует назначать пациентам, получающим ЛС, потенциально замедляющие проводимость сердца (антиаритмические средства классов Ia и III, трициклические антидепрессанты, нейролептики.

Во время лечения следует избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.

С осторожностью назначать пациентам, у которых в анамнезе была тяжелая диарея при применении антибиотиков.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и(или) магний; ЛС железа и цинка	Замедление всасывания моксифлоксацина
Глибенкламид	Моксифлоксацин снижает концентрацию глибенкламида в крови
Дигоксин	Увеличение максимальных концентраций дигоксина в крови

Побочные эффекты
Моксифлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами.
- **ЦНС** — судороги, головная боль, головокружение.
- **ССС** — удлинение интервала QT на ЭКГ.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, изменение вкуса.
- **Печень** — транзиторное повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Способ применения и дозы
Внутрь: по 400 мг один р/сут, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, должны назначаться за 2 ч до или после приема моксифлоксацина).

Длительность лечения: обострение хронического бронхита — 5—10 дней, острый синусит — 7 дней, внебольничная пневмония — 7—10 дней, инфекции кожи и мягких тканей — 7 дней, пиелонефрит — 7—14 дней, простатит — 3—4 недели.

Передозировка
Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: антидотов нет. Отмена ЛС. Промывание желудка. Адекватная гидратационная терапия. Назначение симптоматических ЛС.

Синонимы
Авелокс (Германия)

Мупироцин (Mupirocin)

Антимикробные ЛС разных групп

Мазь 2%
Мазь интраназ. 2%

Механизм действия
Бактериостатический антибиотик широкого спектра для местного применения, получаемый в процессе ферментации *Pseudomonas fluorescens*. Ингибирует синтез бактериальных белков путем обратимого и специфического связывания с изолейцил-транспортной РНК-синтетазой. Воздействует на возбудителей кожных инфекций: *Staphylococcus aureus* (в т.ч. на штаммы, устойчивые к метициллину), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и другие коагулазанегативные, *Streptococcus pyogenes*.).

Фармакокинетика
Характеризуется малой скоростью системной **абсорбции**. Всосавшаяся часть быстро метаболизируется в неактивную мониевую кислоту. **Выводится** почками.

Показания
В оториноларингологии:
- Стафилококковые инфекции полости носа.

В дерматологии:
- Импетиго.
- Фолликулит.
- Фурункулез.
- Экзема.
- Инфицированные дерматиты.
- Эктима.
- Травматические повреждения кожных покровов, включая раны, ссадины, ожоги.
- Профилактика раневой инфекции.

Другие показания:
- Санация носителей метициллинрезистентных стафилококков — пациентов в ОРИТ и медперсонал.
- Профилактика катетер-ассоциированных инфекций.

Способы применения и дозы
Наружно наносят на пораженный участок кожи, при необходимости накладывают асептическую повязку.

Интраназально мазь вводится в передние носовые ходы.

Продолжительность лечения при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи составляет 10 дней, стафилококковых инфекциях полости носа — 5—7 дней.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Кормление грудью.
- Беременность.

Предостережения
Во время лечения следует:
- строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы показаниям к применению;
- избегать попадания в глаза;
- применять с осторожностью при наличии тяжелой хронической почечной недостаточности, так как полиэтиленгликоль, входящий в состав мази для наружного применения, абсорбируется из открытых ран и поврежденной кожи и выводится почками.

С осторожностью назначать пациентам:
- при почечной недостаточности.

Взаимодействия
Отсутствие перекрестной устойчивости с следующими ЛС:
- Гентамицин
- Линкомицин
- Метициллин
- Неомицин
- Стрептомицин
- Тетрациклин
- Фузидиевая кислота
- Хлорамфеникол
- Эритромицин

Побочные эффекты
Аллергические реакции — жжение, зуд в месте нанесения.

Синонимы
Бактробан (Великобритания)

Назол (Nazol)
Sagmel, Inc. (США)

Оксиметазолин (Oxymetazoline)

Альфа$_2$-адреномиметическое средство

Спрей назальн.

Состав. 1 мл препарата содержит: активный ингредиент — оксиметазолина гидрохлорид — 0,5 мг; неактивные ингредиенты — глицерин, бензиловый спирт, динатрия эдетат, полиэтиленгликоль1450, повидон, пропиленгликоль, натрия фосфат двузамещенный, натрия фосфат однозамещенный, бензалкония хлорид, вода.

Фармакологическое действие
Данное средство облегчает носовое дыхание через 5 минут после использования, содержит эффективный сосудосуживающий компонент и облегчает симптомы насморка на протяжении 12 ч. Для устранения возможной сухости слизистой носа, которая наблюдается при применении любых сосудосуживающих средств, в препарат включены специальные вещества — гликоли. Лекарственная форма — спрей — позволяет экономно расходовать препарат, при этом лекарственное вещество равномерно орошает всю слизистую носа.

Показания
Для длительного облегчения носового дыхания (до 12 ч) при простудных заболеваниях и вирусных инфекциях верхних отделов дыхательных путей, синусите, рините любой этиологии, сенной лихорадке и других аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей.

Способ применения и дозы
Взрослым и детям старше 12 лет: 2—3 впрыскивания в каждый носовой ход 2 р/сут (утром и вечером).

Детям 6—12 лет: 1 впрыскивание каждые 12 ч.

Особые указания
Длительное применение противоотечных средств для закапывания в полость носа может приводить к ослаблению их действия. В период кормления ребенка грудью перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом.

Регистрационное удостоверение № 013208/01-2001 от 20.07.2001

Налидиксовая кислота (Nalidixic acid)

Хинолоны и фторхинолоны

Капс. 500 мг
Табл. 500 мг

Антимикробная активность
Налидиксовая кислота является хинолоном, не содержащим в молекуле атома фтора. Обладает преимущественным действием на грамотрицательные бактерии; не оказывает влияния на синегнойную палочку.

Фармакокинетика
Быстро и полно (свыше 90%) **всасывается** из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь, достигая максимальных значений в крови через 1—2 ч. С белками крови связывается на 90%. Концентрации в тканях (за исключением почек) достаточно низкие. **Проникает** в СМЖ, плаценту, в грудное молоко. Быстро выводится из организма: период полуэлиминации составляет 1—2,5 ч, значительно увеличиваясь (более 20 ч) при тяжелой почечной недостаточности. Подвергается **биотрансформации** в печени с образованием активного метаболита — гидроксиналидиксовой кислоты. **Выводится** преимущественно почками: 2—3% в виде неизмененной налидиксовой кислоты, 13% — активного метаболита, 80% — неактивного метаболита.

Показания
- Инфекции мочевыводящих путей.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к налидиксовой кислоте, другим хинолонам и фторхинолонам.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 3 мес.)
- Нарушение функции печени и почек.
- Атеросклероз сосудов головного мозга.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Предостережения
- Эпилепсия и другие заболевания ЦНС.
- Заболевания печени и почек.
- Пожилой возраст.

Взаимодействия
Возможно взаимодействие с лекарственными средствами, подвергающимися биотрансформации в печени (антикоагулянты, противоэпилептические ЛС, пероральные антидиабетические ЛС и др.).

Побочные эффекты
Налидиксовая кислота, как правило, хорошо переносится пациентами.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея, гастралгия, кровотечения из ЖКТ, холестаз.
- **ЦНС —** сонливость, головная боль, нарушение зрения и цветовосприятия, диплопия, черепно-мозговая гипертензия, дисфория, при длительном применении — судороги.
- **Система кроветворения —** при длительном применении — тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, отек Квинке.
- **Фотосенсибилизация**.
- **Костно-мышечная система —** миалгия.

Способ применения и дозы
Внутрь.

Взрослые: начальная доза 1 г, поддерживающие дозы — по 500 мг каждые 6 ч.

Дети: начальная доза 60 мг/кг, поддерживающая доза — 30 мг/кг/сут (разделенная на 4 приема).

Максимальная суточная доза — 4 г, при тяжелых инфекциях — до 6 г.

Передозировка
Симптомы: Специфических симптомов нет. Лечение такое же, как при передозировке других хинолонов.

Лечение: антидота нет. Отмена ЛС. Применение симптоматических средств.

Регистрационное удостоверение №013208/01-2001 от 20.07.2001

Натамицин (Natamycin)

Полиены

Крем 2%
Супп. ваг. 0,1 г
Табл. п.о. 0,1 г

Антимикробная активность
Активен в отношении большинства патогенных дрожжеподобных грибов (особенно *C. albicans*), дерматофитов (*Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton*), дрожжей (*Torulopsis, Rhodoturola*), а также др. патогенных грибов (*Aspergillus, Penicillium*). Оказывает фунгицидное действие. Связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов.

Фармакокинетика
Практически **не всасывается** из ЖКТ, с поверхности кожи и слизистых.

Показания
- Грибковые заболевания кожи, ногтей, слизистых оболочек.
- Грибковые заболевания кишечника, наружного слухового прохода, ротовой полости.
- Вагинит, вульвит, вульвовагинит, баланопостит, вызванные грибами *Candida*.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Туберкулез кожи.

Предостережения
Перед применением суспензии флакон необходимо встряхивать; при лечении микотических стоматитов рекомендуется пользоваться пипеткой.

Во время лечения следует:
- учитывать, что этанол, входящий в состав вагинальных свечей, может вызвать реакции гиперчувствительности;
- знать, что при применении свечей нет необходимости в исключении половых контактов.

Побочные эффекты

- **ЖКТ** — при применении таблеток: тошнота, рвота, диарея.
- **Местные реакции** при применении капель, свечей, крема — раздражение и жжение в месте применения.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Местно. При грибковых заболеваниях ротовой полости суспензию наносят на пораженную область, крем — на ногтевые пластинки. Перед инстиллированием в слуховой проход предварительно очищают ухо, а после применения ЛС помещают в слуховой проход тампон из хлопка или шерсти.

Интравагинально вводят во влагалище, в положении лежа, как можно глубже; при баланопостите крем наносят на пораженные участки кожи. Вагинальные таблетки вводят с помощью аппликатора. Перед введением таблетку необходимо смочить водой (в период менструаций лечение прекращают).

Длительность лечения при кандидозе кишечника составляет 7 дней; при вагинитах — 3—6 дней, при упорном течении вагинитов, вызванных *C. albicans*, — 10—20 дней (для санации кандидоза кишечника); крем применяют для лечения кандидозного поражения половых органов партнера, при кандидозе ногтей — 2—3 мес.

Синонимы

Пимафуцин (Нидерланды)

Натрия пара-аминосалицилата гранулы (Sodium para-aminosalicylate enteric coated granules)

Фармасинтез (Россия)

Аминосалициловая кислота (Aminosalicylic acid)

Противотуберкулезные ЛС

Пакетики 4 г; 100 г

Фармакодинамика

Пара-аминосалициловая кислота и ее натриевая соль (сокращенно ПАСК) обладают бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза и относятся к основным противотуберкулезным препаратам. По туберкулостатической активности ПАСК уступает изониазиду и стрептомицину, поэтому ее сочетают с другими, более активными, противотуберкулезными препаратами (изониазид или другие препараты гидразида изоникотиновой кислоты, циклосерин, канамицин и др.). Комбинированная терапия замедляет развитие лекарственной устойчивости и усиливает действие соответствующих препаратов.

Фармакокинетика

При приеме внутрь ПАСК хорошо всасывается и проникает в сыворотку крови и ткани внутренних органов.

Показания

ПАСК в комбинации с другими препаратами эффективны при различных формах и локализациях туберкулеза.

Способ применения и дозы

Назначают ПАСК внутрь в виде гранул. Суточная доза для взрослых 9—12 г по 3—4 г 3 р/сут. Суточная доза для детей не более 10 г — по 0,2 г/кг/сут в 3—4 приема. Препарат принимают через 0,5—1 ч после еды, запивают молоком, щелочной минеральной водой, 0,5—2 % раствором гидрокарбоната натрия.

Истощенным взрослым пациентам (с массой тела меньше 50 кг), а также при плохой переносимости препарат рекомендован в дозе 6 г/сут. В амбулаторной практике можно назначать всю суточную дозу в 1 прием, однако при плохой переносимости препарата суточную дозу делят на 2—3 приема.

Один пакетик содержит аминосалицилата натрия 3,2 г.

Побочные эффекты

При приеме препарата внутрь в виде гранул наблюдаются редко. Отмечаются же-

лудочно-кишечные расстройства: ухудшение (или потеря) аппетита, тошнота, рвота, боли в животе, понос или запор. Эти явления обычно уменьшаются при снижении дозы или кратковременном перерыве в лечении, они менее выражены при правильном (равномерном трехразовом) режиме питания. При применении ПАСК возможны также аллергические реакции: дерматиты типа крапивницы или пурпуры, энантемы, лихорадочная реакция, астматические явления, боли в суставах, эозинофилия и др. В отдельных случаях возможно увеличение печени и ее болезненность. В зависимости от характера и выраженности аллергических явлений прием препарата следует временно или полностью прекращать; назначают противогистаминные препараты, кальция хлорид, кислоту аскорбиновую, а при длительных аллергических реакциях — кортикостероидные гормоны. В процессе лечения необходимо систематически исследовать мочу и кровь и проверять функциональное состояние печени. В больших дозах ПАСК оказывает антитиреоидное действие; при длительном применении может наблюдаться зобогенный эффект. Эту особенность ПАСК нужно учитывать, если больные туберкулезом страдают гипофункцией щитовидной железы.

Противопоказания

Выраженная патология почек (нефрит), печени (гепатиты, цирроз), амилоидоз, язвенная болезнь, микседема, сердечная декомпенсация. Осторожность следует соблюдать больным с умеренно выраженной патологией желудочно-кишечного тракта.

Регистрационное удостоверение
№ 70/489/1 1970

Невирапин (Nevirapine)

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Табл. 0,2 г
Сусп. орал. 50 мг/5мл

Антимикробная активность

Активен в отношении ВИЧ-1, соединяясь с обратной транскриптазой, блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой полимеразы, вызывает разрушение каталитического участка фермента. Не конкурирует с матричными или нуклеозидными трифосфатами. Не ингибирует реверсивную транскриптазу ВИЧ-2 и человеческой альфа-, бета-, гамма- или сигма-ДНК полимеразы. В комбинации с зидовудином уменьшает количество вирусов в сыворотке и увеличивает количество CD4+ клеток; увеличивает продолжительность времени до прогрессирования заболевания или смерти пациентов, по сравнению с приемом только зидовудина. При монотерапии быстро и практически всегда развивается устойчивость вирусов.

Фармакокинетика

Метаболизируется в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 CYP3A, CYP2B6, а также путем глюкуронирования, с максимальной индукцией метаболизма, наблюдающейся в первые 2—4 нед. **Выводится** преимущественно почками. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Показания

- СПИД (в составе комбинированной терапии с антиретровирусными ЛС).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения

Во время лечения следует:

- контролировать картину периферической крови: 1 раз в 2 нед в течение первых 3 мес терапии, затем — 1 раз в месяц (гематологические изменения появляются через 4—6 нед от начала терапии: анемия и нейтропения чаще развиваются у пациентов, получающих большие дозы, с запущенной ВИЧ-инфекцией при сниженном резерве костного мозга до начала терапии, нейтропенией, анемией, дефицитом витамина B_{12}).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Гормональные контрацептивы	Снижение плазменных концентраций гормональных контрацептивов
Ингибиторы CYP3A (циметидин, макролиды)	Повышение плазменной концентрации невирапина
ЛС, метаболизирующиеся с помощью CYP3A	Возможны лекарственные взаимодействия, требующие коррекции режима дозирования
Индинавир	Уменьшение AUC индинавира
Кетоконазол	Значительно замедляет образование гидроксилированных метаболитов
Кларитромицин	Уровень невирапина изменяется на 25%, кларитромицина 30%
Рифабутин	Уровень невирапина изменяется на 16%
Рифампин	Уровень невирапина изменяется на 37%

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** стоматит, тошнота, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гепатит.
- **ЦНС —** повышенная утомляемость, головная боль, сонливость.
- **Аллергические реакции** — макулопапулезная сыпь, кожный зуд, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
- **Опорно-двигательный аппарат** — миалгия, артралгия.
- **Другие реакции —** конъюнктивит, лихорадка.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Пациентам, у которых в период лечения появились явления токсичности, дозу не увеличивают или прерывают лечение до полного их исчезновения, с последующим назначением в дозе, составляющей половину от ранее применяемой.

Пациенты, имеющие перерыв в приеме более 7 дней, должны при его повторном назначении начинать прием с 200 мг/сут.

Синонимы

Вирамун (Германия)

Неомицин (Neomycin)

Аминогликозиды

Табл. 0,1 г; 0,25 г
Мазь 0,5%; 2%

Антимикробная активность

Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus spp., E. faecalis; C. diphtheriae, L. monocytogenes, B. anthracis; L. interrogans, Fusobacterium spp., E. coli, Salmonella spp., Shigella spp., Proteus spp., E. aerogenes, V. cholerae, H. influenzae, K. pneumoniae, B. pertussis, P. multocida, Borellia spp., T. pallidum*; микобактерии — *M. tuberculosis.* **Не активен** против анаэробных бактерий.

Фармакокинетика

При приеме внутрь плохо **всасывается** (при нарушении целостности слизистой оболочки кишечника, циррозе печени, уремии возможно усиление всасывания). Время достижения C_{max} — 0,5—1,5 ч. **Связывается** с белками плазмы — 10%. Плохо проникает в ЦНС, кости, мышцы, жировую ткань. Не проникает в молоко и желчь. Проходит через плацентарный барьер. Через неповрежденные кожные покровы неомицин не всасывается. Метаболизму не подвергается. $T_{1/2}$ — 2—4 ч. **Выводится** почками. При нарушении выделительной функции почек возможна кумуляция.

Показания

При приеме **внутрь**:

- Селективная деконтаминация кишечника перед операцией на пищеварительном тракте.

При **местном** применении:

- Инфекционно-воспалительные заболевания кожи (в т.ч. пиодермия, инфицированная экзема, инфицированные раны).

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Поражение слухового нерва.
- Паркинсонизм.
- Миастения.
- Ботулизм.
- Беременность.

Предостережения
Несмотря на высокую активность, неомицин имеет в настоящее время ограниченное применение, что связано с его высокой нефро- и ототоксичностью.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при печеночной недостаточности;
- при нарушении слуха.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Витамины А и $B_{12,}$ сердечные гликозиды, метотрексат, феноксиметилпенициллин	Снижение эффекта
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта непрямых антикоагулянтов
Оральные контрацептивы	Снижение эффективности оральных контрацептивов
Гентамицин, канамицин, мономицин, стрептомицин, и другие ото- и нефротоксические антибиотики	Увеличение риска проявления ото- и нефротоксических эффектов

Побочные эффекты
Аллергические реакции — кожная сыпь, зуд и другие.

ЖКТ — анорексия, тошнота, рвота, дисбактериоз, диарея.

Органы чувств — шум в ушах, снижение слуха (при нанесении на обширную поврежденную поверхность).

Другие реакции — протеинурия.

Способ применения и дозы
Внутрь и **наружно** на пораженные участки кожи.

Продолжительность лечения составляет 5—7 дней; при предоперационной подготовке — 1—2 дня.

Синонимы
Неомицина сульфат (Россия)

Нетилмицин (Netilmycin)

Аминогликозиды

Р-р д/ин. 25 мг/мл; 100 мг/мл

Антимикробная активность
Бактерицидный антибиотик (нарушает структуру клеточных мембран) широкого спектра действия. **Высокоактивен** в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*E. coli, Klebsiella spp., Serratia spp., Providencia spp., Enterobacter spp., Proteus spp., M. morganii, Salmonella spp., Shigella spp.*), а также некоторых *S. aureus.* **Умеренно активен** в отношении *P. aeruginosa* и коагулазонегативных стафилококков, *E. faecalis.* **Не активен** в отношении стрептококков, пневмококков, *E. faecium, N. meningitidis, N. gonorrhoeae*, анаэробов.

В последние годы наблюдается увеличение частоты резистентных штаммов грамотрицательных бактерий к нетилмицину и другим аминогликозидам. Некоторые штаммы энтеробактерий и *P. aeruginosa*, устойчивые к гентамицину, могут сохранять чувствительность к нетилмицину. Устойчивые к амикацину штаммы *P. aeruginosa* обычно устойчивы и к нетилмицину. Устойчивые к гентамицину стафилококки также будут устойчивы и к нетилмицину.

Фармакокинетика
Не **всасывается** при приеме внутрь, применяется в/в и в/м. После в/м введения в дозе 10 мг/кг, C_{max} достигается за 30—40 минут и составляет 3,76 мг/л, затем уровень в крови постепенно снижается ($T_{1/2}$ 2—2,5 ч) за 4 ч — до 1 мг/л и к 8 ч обнаруживается в следовых количествах.

При в/в болюсном (в течение 3—5 минут) введении 1 мг/кг через 30 мин C_{max} составляет 5 мг/л, затем в течение последующих 30 мин быстро снижается и через 40 мин обнаруживается в крови в концентрации 2,8 мг/л, и распределяется в экстра-

васкулярном пространстве со скоростью большей, чем гентамицин. При медленном инфузионном введении в дозе 2 мг/кг значение его C_{max} через 10 мин после окончания инфузии достигает 16,5 мг/л, затем падает до 12,8 9,75; 7,89; 3,25; 1,39 мг/л, 0,9 мг/л через 20, 40 мин, 1, 2, 6 и 8 ч в конце инфузии. Быстро распределяется в тканях и жидкостях организма. Нетилмицин не проникает через ГЭБ при невоспаленных менингеальных оболочках; проникает в бронхиальный секрет при гнойном бронхите, где обнаруживается в концентрации, составляющей 19% наблюдаемой в крови. Кумулируется в корковом и мозговом слоях почек в концентрациях сходных с гентамицином, но превышающих тобрамицин. Этим эффектом объясняют токсичность аминогликозидов.

Выводится почками, путем клубочковой фильтрации и реабсорбируется в канальцах. В моче обнаруживается в неизмененной форме в высоких концентрациях. В первые 24 ч выводится 70—80% от принятой дозы ЛС. Концентрация нетилмицина в моче превышает значение МПК для большинства возбудителей заболеваний мочевыводящих путей. Не **метаболизируется** в организме пациента.

Показания

Аминогликозиды обычно применяются в комбинации с другими антибиотиками. В виде монотерапии назначение оправдано только при инфекциях мочевыводящих путей.

Бактериальные инфекции (тяжелого течения), вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Перитонит — в комбинации с линкозамидами или полусинтетическими пенициллинами или цефалоспоринами.
- Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные ожоги и раны.
- Хирургический сепсис (в т.ч. у новорожденных) — в комбинации с цефалоспоринами.
- Инфекции костей и суставов — в комбинации с фторхинолонами.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Неврит слухового нерва.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует:

- контролировать общий анализ мочи, концентрацию в сыворотке крови мочевины, креатинина, клиренс креатинина; функцию слухового нерва и концентрацию ЛС в плазме крови;
- одновременно (или сразу по окончании курса лечения) нельзя назначать антибиотики, оказывающие ото- и нефротоксический эффекты.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при миастении;
- паркинсонизме;
- ботулизме.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Анестетики, миорелаксанты, полимиксины	Опасность возникновения нервномышечной блокады
Петлевые диуретики	Увеличение концентрации в крови и повышение риска развития токсических побочных эффектов
Бензилпенициллин	Синергизм в отношении большинства штаммов *E. faecalis*
Карбенициллин или тикарциллин	Синергизм в отношении многих штаммов *P. aeruginosa*

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** кожная сыпь и другие реакции.
- **ЖКТ —** рвота, диарея, нарушение функции печени, гипергликемия.
- **Органы чувств —** ототоксичность (снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения), нарушение зрения.
- **Кроветворная система —** тромбоцитоз, эозинофилия, лейкопения, анемия, увеличение протромбинового времени.

- **ЦНС —** дезориентация, парестезии, нервномышечная блокада.
- **Мочевыделительная система —** нефротоксичность (гематурия, протеинурия, цилиндрурия, снижение клубочковой фильтрации, повышение содержания мочевины).
- **Другие реакции —** лихорадка, снижение АД, гиперкалиемия, болезненность в месте инъекции.

Способ применения и дозы

В/м, **в/в** струйно (3—5 мин) или капельно (0,5—2 ч).

Для капельного введения разовую дозу разводят в 50—200 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. При введении младенцам и детям объем растворителя определяется с учетом потребности в жидкости.

Недоношенным детям и новорожденным в возрасте до одной недели назначают по 3 мг/кг каждые 12 ч; новорожденным старше одной недели и грудным детям — 2,5—3 мг/кг каждые 8 ч; детям старше 1 года — 6 мг/кг 1 р/сут.

При нарушении выделительной функции почек показано увеличение интервалов между введениями или уменьшение разовой дозы. Поддерживающая разовая доза устанавливается в зависимости от значений клиренса креатинина.

Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м²	Доза (% от стандартной дозы)
70—100	80
55—70	65
45—55	55
40—45	50
35—40	40
30—35	35
25—30	30
20—25	25
15—20	20
10—15	15
менее 10	10
пациентам, находящимся на гемодиализе	в конце каждой процедуры гемодиализа вводят в дозе 2 мг/кг для взрослых и 2—2,5 мг/кг — для детей

Продолжительность лечения составляет 7—14 дней.

Передозировка

Симптомы: токсические реакции (в первую очередь со стороны почек).

Лечение: гемодиализ, перитонеальный диализ (при перитонеальном диализе скорость выведения значительно ниже).

Синонимы

Нетромицин (Бельгия)

Нистатин (Nystatin)

Полиены

Табл. п.о. 250000 ЕД; 500000 ЕД
Гран. д/сусп. орал. детск. 100000 ЕД
Супп. ваг. 250000 ЕД; 500000 ЕД
Супп. ректал. 250000 ЕД; 500000 ЕД
Мазь 100000 ЕД

Антимикробная активность

Высокоактивен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и аспергилл. Оказывает фунгистатическое, а в больших дозах — фунгицидное действие. В структуре антибиотика имеются двойные связи, обладающие высокой тропностью к стериновым структурам цитоплазматической мембраны грибов, что способствует встраиванию молекулы препарата в мембрану клетки и образованию большого количества каналов, через которые осуществляется транспорт электролитов; повышение осмолярности внутри клетки приводит к ее гибели.

Фармакокинетика

Практически **не всасывается** из ЖКТ (обладает слабым резорбтивным действием). **Выделяется** через кишечник. Не кумулирует.

Показания

- Кандидоз слизистых оболочек полости рта, влагалища (кольпит, вульвит, вагинит, вульвовагинит).

- Кандидоз кожи и внутренних органов (ЖКТ, легких, почек и др.).
- Профилактика кандидоза при длительном лечении антимикробными ЛС широкого спектра действия.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Печеночная недостаточность.
- Панкреатит.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Беременность.

Предостережения
Во время лечения следует:
- учитывать, что во время менструации лечение не прерывают;
- при грибковых заболеваниях влагалища одновременно проводить лечение полового партнера;
- избегать половых контактов.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Клотримазол	Снижение активности клотримазола при одновременном применении нистатина

Побочные эффекты
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли.
- **Аллергические реакции**.
- **Другие реакции —** гипертермия, озноб, аллергические реакции.

Способ применения и дозы
Внутрь, таблетки проглатывают, не разжевывая.

Ректально, наружно.

Местно, при кандидозах нижних отделов кишечника — ректально, при кандидозе слизистых оболочек влагалища — интравагинально.

Средняя продолжительность лечения при кандидозе слизистых оболочек полости рта, кишечника, влагалища — 7—14 дней.

Синонимы
Нистатиновая мазь (Россия)

Нитроксолин (Nitroxoline)

Оксихинолины

Табл. п.о. 50 мг
Драже 50 мг

Антимикробная активность
Нитроксолин обладает широким спектром антимикробной активности.

Активен в отношении грамположительных возбудителей — *Staphylococcus spp.* (в т.ч. *S. aureus*), *Streptococcus spp.* (в т.ч. бета-гемолитических стрептококков, *S. pneumoniae, E. faecalis*), *Corynebacterium spp., B. subtilis*, грамотрицательных бактерий — *E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Enterobacter spp.*, возбудителей гонореи, а также *M. tuberculosis, T. vaginalis*; в отношении некоторых видов грибов (кандиды, дерматофиты, плесень, некоторые возбудители глубоких микозов).

Селективно ингибирует синтез бактериальной ДНК, образует комплексы с металлосодержащими ферментами микробной клетки.

Фармакокинетика
Всасывается при приеме внутрь.

Выводится почками в неизмененном виде. Создает высокие концентрации в моче — 100 мг/мл и выше.

Показания
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит).
- Эпидидимит.
- Профилактика инфекций при различных вмешательствах (катетеризация, цистоскопия, операции на почках и мочеполовых путях).

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Катаракта.
- Неврит, полиневрит.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.

- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, нарушения функции печени.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь.
- **Нервная система —** атаксия, головная боль, парестезии, полинейропатия.

  ССС — тахикардия.

Способ применения и дозы

Внутрь принимают во время или после еды.

Средняя доза для **детей** школьного возраста составляет 200—400 мг/сут. Детям младше 5 лет назначают дозу 200 мг/сут в 4 приема.

Продолжительность зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

Синонимы

5-нитрокс (Бельгия), 5-НОК (Словения), Нитроксолин-АКОС (Россия)

Нитрофурал (Nitrofural)

Нитрофураны

Р-р 0,02% (стерильный)
Р-р спирт. 1:1500
Табл. 100 мг (0,1 г)
Табл. 20 мг (0,02 г) для приготовления растворов наружного применения
Мазь 0,2%
Паста

Антимикробная активность

Нитрофураны характеризуются широким антимикробным спектром, который включает грамотрицательные (*Enterobacteriaceae, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp.*) и грамположительные (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*) бактерии, а также некоторые простейшие (*T. vaginalis, G. lamblia*).

Несмотря на широкий антимикробный спектр, клиническое применение нитрофуранов ограничивается их фармакокинетическими свойствами.

Фармакокинетика

После приема внутрь быстро и практически полностью **всасывается**, подвергается **биотрансформации** в организме (восстановление нитро-группы) с образованием неактивных метаболитов, быстро **выводится** с мочой, частично — с желчью; не создает терапевтических концентраций в органах, тканях, в моче, в толстой кишке.

Показания

Применяется только местно.

- Местные не осложненные гнойно-воспалительные процессы различной локализации (инфицированные раны, ожоги, пролежни, конъюнктивиты, стоматит).

Способ применения и дозы

Местно: орошение и промывание гнойных ран и полостей водным раствором, наложение влажной повязки, инстилляция раствора в конъюнктивальный мешок, наложение повязок с мазью нитрофурала. Спиртовой раствор 1:1500 (0,066% раствор в 70% спирте) закапывают в ухо при гнойных отитах. Для полоскания полости рта 1 табл. (20 мг ЛС) растворяют в 100 мл воды. Перед растворением таблетку лучше измельчить и растворять в теплой воде.

Синонимы

Лифузоль (Россия), Фурапласт (Россия), Фурацилин (Россия)

Нитрофурантоин (Nitrofurantoin)

Нитрофураны

Табл. 100 мг

Антимикробная активность

Нитрофурантоин обладает широким спектром антимикробной активности.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий —

Staphylococcus spp., Streptococcus spp, Shigella spp., E. coli, Proteus spp., Klebsiella spp. **Слабо активен** в отношении энтерококков, грибов рода *Candida.* **Не активен** в отношении *P. aeruginosa, Acinetobacter spp.*

Оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие, обусловленное нарушением синтеза белков и проницаемости цитоплазматической мембраны бактерий.

Фармакокинетика

При приеме внутрь хорошо **всасывается** из ЖКТ. Биодоступность — до 90%. Присутствие пищи увеличивает биодоступность ЛС. Скорость всасывания зависит от размеров кристаллов (микрокристаллическая форма характеризуется быстрой растворимостью и скоростью поглощения, коротким временем достижения C_{max} в моче). Связывание с белками плазмы — 60%.

Проникает через плаценту, ГЭБ, выделяется с грудным молоком.

В терапевтических концентрациях определяется в моче, фекалиях.

Биотрансформируется в печени и мышечной ткани.

Выводится почками — 30—50% — в неизмененном виде. $T_{1/2}$ — 20—25 мин.

Показания

- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей (острый цистит, бессимптомная бактериурия).
- Профилактика инфекций при урологических операциях или обследовании (цистоскопия, катетеризация).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Сердечная недостаточность II—III ст.
- Цирроз печени.
- Хронический гепатит.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Острая порфирия.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст до 1 месяца.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с сахарным диабетом;
- с нарушениями электролитного баланса;
- дефицитом витаминов группы В.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие магния трисиликат	Уменьшение антимикробного действия
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Уменьшение антимикробного действия (за счет снижения концентрации нитрофурантоина в моче) и увеличение токсичности (повышение концентрации в крови)
Фторхинолоны	Несовместимость
Налидиксовая кислота	Уменьшение антимикробного действия нитрофурантоина

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, гепатит, холестатический синдром, панкреатит, псевдомембранозный энтероколит, боли в животе, диарея.
- **Нервная система —** головокружение, головная боль, астения, нистагм, сонливость, периферическая нейропатия.
- **Дыхательная система —** интерстициальные изменения в легких, бронхообструктивный синдром, кашель.
- **Аллергические реакции —** волчаночноподобный синдром, артралгия, миалгия, анафилаксия, озноб, эозинофилия, сыпь.
- **Другие реакции —** лихорадка, боли в грудной клетке.

Способ применения и дозы

Принимают **внутрь**, запивая большим количеством воды

Детям — 5—8 мг/кг/сут в 4 приема.

Продолжительность лечения зависит от показаний.

Синонимы

Фурадонин (Россия)

Нифурател (Nifuratel)

Нитрофураны

Табл. 200 мг

Антимикробная активность

Нитрофураны характеризуются широким антимикробным спектром, который включает грамотрицательные (*Enterobacteriaceae, E. coli, Shigella spp., Salmonella spp.*) и грамположительные (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*) бактерии, а также некоторые простейшие (*T. vaginalis, G. lamblia*). Не активен в отношении *P. aeruginosa, Acinetobacter spp.*

Несмотря на широкий антимикробный спектр, клиническое применение нитрофуранов ограничивается их фармакокинетическими свойствами.

Показания

- Вульвовагиниты трихомонадной и кандидозной этиологии (одновременно действие на сопутствующую бактериальную флору).
- Бактериальные диареи, энтероколит, шигеллез.
- Лямблиоз.
- Кишечный амебиаз.

При лечении трихомониаза и вагинитов следует отказаться от половых контактов, обязательно назначение ЛС половому партнеру.

При комбинированном применении с нистатином может наблюдаться повышение противокандидозной активности.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды; **взрослым:** 200—400мг (0,2—0,4 г) 2—3 р/сут; **детям:** 10—20 мг/кг в сутки в два приема (вагинальные инфекции) и 10—15 мг/кг 2—3 р/сут (кишечные инфекции).

Синонимы

Макмирор (Италия)

Нифуроксазид (Nifuroxazide)

Нитрофураны

Табл. п.о. 100 мг
Сусп. 4%

Антимикробная активность

Нитрофураны характеризуются широким антимикробным спектром, который включает грамотрицательные (*Enterobacteriaceae, E. coli, Shigella spp., Salmonella spp.*) и грамположительные (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*) бактерии, а также некоторые простейшие (*T. vaginalis, G. lamblia*).

Несмотря на широкий антимикробный спектр, клиническое применение нитрофуранов ограничивается их фармакокинетическими свойствами.

Фармакокинетика

При приеме внутрь практически не всасывается, создает более высокие концентрации в содержимом кишечника в сравнении с другими нитрофуранами.

Показания

- Острые бактериальные кишечные инфекции.

Особенности применения

Несовместим с алкоголем; во время лечения не употреблять алкогольные напитки.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или после еды: **взрослым и детям старше 6 лет** 200 мг (0,2 г) на прием.

Синонимы

Диастат (Египет), Эрсефурил (Франция)

Норбактин (Norbactin)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Норфлоксацин (Norfloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 400 мг

Антимикробная активность
Противомикробный препарат группы фторхинолонов, обладающий широким спектром действия. Действует бактерицидно. Норбактин является мощным специфическим блокатором бактериальных ДНК-гираз.

Показания
Инфекции, вызванные чувствительными к норфлоксацину возбудителями.
- Острые и хронические инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, простатит); острая гонорея.
- Инфекции желудочно-кишечного тракта (дизентерия, иерсиниоз, сальмонеллез), "диарея путешественников".
- Профилактика инфекционных осложнений при диагностических процедурах и оперативных вмешательствах в урологии.

Способ применения и дозы
Острые инфекции мочевыводящих путей: 400 мг 2 р/сут в течение 7—10 дней.

Рекуррентные или хронические рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей: 400 мг 2 р/сут в течение 4 недель и 400 мг/сут до 12 недель в случае рецидива.

Острая неосложненная гонорея: 800 мг однократно.

Инфекции желудочно-кишечного тракта: 400 мг 2 р/сут в течение 3—5 дней в зависимости от тяжести.

Профилактика бактериальных диарей в эпидемически неблагоприятных районах: 400 мг 1 р/сут.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 №002825 24.02.1999

Норфлоксацин (Norfloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. 400, 800 мг
Табл п.о. 200, 400 мг
Табл. п.о. плен. 200, 400 мг
Капли гл. 0,3%
Капли гл. и уш. 0,3%

Антимикробная активность
Обладает широким спектром антимикробного действия.

Активен преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий: семейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Salmonella, Shigella* и др.), *V. cholerae, Neisseria* (*gonorrhoeae* и *meningitidis*), *H. influenzae, Chlamydia, Legionella, Staphylococcus* (*aureus* и *epidermidis*).

Различной чувствительностью к норфлоксацину обладают: *E. faecalis, Streptococcus* (*pneumoniae, pyogenes, viridans*), *P. aeruginosa, Acinetobacter, Mycoplasma, Mycobacterium.*

Не активен в отношении *Ureaplasma, Nocardia*, анаэробных бактерий.

Фармакокинетика
Умеренно **всасывается** из ЖКТ после приема внутрь (20—40%). Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1 ч. В низкой степени связывается белками крови (10—15%). Хорошо **проникает** в предстательную железу. В высоких концентрациях определяется в моче, фекалиях. Плохо проникает в другие ткани и жидкости организма, включая почечную ткань. Подвергается **биотрансформации** в печени с образованием 6 метаболитов. Элиминирует из крови со скоростью $T_{1/2}$ 3,5—7,5 ч. **Выводится** из организма в неизмененном виде почками (около 30%) и с фекалиями (30%). Небольшая часть (5—8%) выводится с мочой в виде метаболитов.

Показания
- Инфекции мочевыводящих путей (цистит, уретрит).
- Инфекции ЖКТ (сальмонеллез, шигеллез, диарея путешественников и др.).
- Инфекции половых органов (простатит, цервицит и др.).
- Гонорея.
- Инфекции глаз.
- Профилактика мочевых инфекций перед урологическими операциями.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к ЛС и другим фторхинолонам и хинолонам.

- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Тяжелая почечная недостаточность.

Особенности применения

С осторожностью назначают пациентам:

- с тяжелым атеросклерозом сосудов головного мозга, эпилепсией, судорожным синдромом в анамнезе;
- с тяжелым заболеванием печени и почек.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие магний и(или) алюминий; ЛС железа и цинка	Замедление всасывания норфлоксацина
Антикоагулянты непрямые	Повышение концентрации в крови непрямых антикоагулянтов
Гипотензивные средства	Возможна выраженная гипотензия
Теофиллин	Повышение концентрации в крови теофиллина

Побочные эффекты

Норфлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами.

- **ЖКТ —** анорексия, горечь во рту, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея, псевдомембранозный колит (при длительном применении), повышение активности "печеночных" трансаминаз.
- **ЦНС —** головная боль, головокружение, бессонница, галлюцинации.
- **Мочевыводящая система —** кристаллурия, гломерулонефрит, дизурия, полиурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, гиперкреатининемия.
- **ССС —** тахикардия, аритмии, снижение АД, обморок.
- **Аллергические реакции —** кожный зуд, крапивница, отеки, синдром Стивенса—Джонсона, васкулит.
- **Костно-мышечная система —** артралгия, тендиниты, разрывы сухожилий.
- **Система кроветворения —** лейкопения, эозинофилия, снижение гематокрита.
- **Местные реакции —** при применении в форме глазных капель — нарушение зрения, жжение и боль в глазу, гиперемия конъюнктивы, хемоз, светобоязнь.
- Фотосенсибилизация.
- **Другие реакции —** кандидоз.

Способ применения и дозы

Внутрь и местно.

по 400 мг 2 р/сут, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, применяются за 2 ч до или после приема норфлоксацина).

Продолжительность лечения зависит от показаний к применению.

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

Синонимы

Анквин, Локсон-400, Негафлокс, *Норбактин (Индия)*, Норилет, Нормакс, Ренор, Ютибид (Индия); Гираблок (Кипр); Нолицин (Словения).

Оксациллин (Oxacillin)

Пенициллины

Пор.д/ин. 250 мг и 500 мг
Табл. 250 мг и 500 мг

Антимикробная активность

Наибольшую природную активность проявляет в отношении грамположительных кокков (*S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae, S. aureus, Staphylococcus spp.*).

Не действует на энтерококки, гонококки, менингококки, грамотрицательные бактерии, анаэробы.

Стабилен к стафилококковым бета-лактамазам.

Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации оксациллина в

крови составляют 6,5 мг/л, после приема внутрь в той же дозе — 2 мг/л. Пища снижает биодоступность оксациллина. $T_{1/2}$ в крови — 0,6—0,8 ч. Оксациллин на 90% связывается с белками плазмы. Метаболизирует в организме с образованием не активных метаболитов. **Выводится** с мочой в виде неизмененного препарата и метаболитов (40%), остальное количество выводится с фекалиями. Период полувыведения составляет 0,6—0,8 ч. При почечной недостаточности существенной аккумуляции ЛС не происходит.

Показания

- Документированные стафилококковые инфекции, вызванные чувствительными к метициллину штаммами *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков.
- В качестве средства эмпирической терапии при предполагаемой стафилококковой инфекции (острый гнойный артрит, острый остеомиелит, катетер-ассоциированный сепсис, внебольничные инфекции кожи и мягких тканей (фурункулы, карбункулы, панариций), острый мастит.
- Эндокардит трикуспидального клапана у наркоманов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Предостережения

При применении оксациллина в больших дозах необходимо контролировать печеночные ферменты в крови.

В период беременности и кормления грудью назначают только по жизненным показаниям. При необходимости использовать в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. Нецелесообразно применять при инфекциях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину микроорганизмами.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при указаниях в анамнезе на аллергические реакции и/или бронхиальную астму;
- при указаниях в анамнезе на энтероколит на фоне применения антибиотиков;
- при хронической почечной недостаточности;
- при беременности;
- в период кормления грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Не совместимы в растворе
Слабительные средства	Уменьшение всасывания из ЖКТ
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию (в т.ч. пробенецид).	Повышение концентрации оксациллина в крови
ЛС, оказывающие гепатотоксическое действие	Усиление гепатотоксического действия**
Метотрексат	Повышение токсичности метотрексата вследствие конкуренции за канальцевую секрецию***

* Одновременное назначение не рекомендуется.
** Избегать одновременного назначения.
*** Может потребоваться увеличение доз кальция фолината (антидот антагонистов фолиевой кислоты) и более длительное его применение.

Побочные эффекты

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

- **Аллергические реакции: немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЦНС** — судороги, головная боль, головокружение.
- **Почки** — интерстициальный нефрит (очень редко).
- **Местные реакции —** боль при в/м введении.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко).

Способ применения и дозы

В/м и **в/в** в дозе 4—12 г в сутки (с интервалом 4—6 ч).

Детям — в/м или в/ по 200—400 мг/кг/сут (с интервалом 4—6 ч), внутрь — по 40—50 мг/кг/сут (с интервалом 6 ч).

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Оксациллин-АКОС (Россия), Оксациллин-КМП (Украина), Оксациллин-ТАТ (Россия), Оксациллин-Ферейн (Россия)

Оксиконазол (Oxiconazole)

Азолы

Крем 10 мг/г

Антимикробная активность

Активен в отношении *E. floccosum, T. mentagrophytes, T. rubrum.* Оказывает также действие на *Staphylococus spp., Corynebacterium.* Нарушает синтез эргостерина — основного элемента клеточной мембраны гриба, увеличивает проницаемость клеточной стенки, снижает ее барьерные функции.

Фармакокинетика

Всасывание через кожу низкое (после аппликации 150 г крема в сыворотке крови не определяется). Через 5 ч после нанесения на кожу крема в дозе 2,5 мг/см^2 концентрация в эпидермисе — 16,2 мкмоль (в поверхностном роговом слое — 3,64 мкмоль, в более глубоких слоях — 1,29 мкмоль).

Выводится почками — 0,3% дозы в течение 5 дней после однократного накожного применения крема.

Показания

- Микоз стоп, ногтей, кожи (в т.ч. волосистой поверхности).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 6 лет).
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует:

- избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз.

Без консультации врача не применять одновременно с другими ЛС для местного применения.

Побочные эффекты

- Зуд, жжение, боль, раздражение, аллергический дерматит, фолликулит, гиперемия кожи; трещины, мацерация, кожная сыпь.

Способ применения и дозы

Наружно, наносят тонким слоем на пораженные участки на ночь 1 р/сут.

Длительность лечения составляет при микозах кожи — 2 нед, микозах стоп — 1 мес.

Для предупреждения рецидива рекомендуется продолжать лечение в течение 1—2 нед после полного выздоровления.

Синонимы

Мифунгар крем (Чешская республика)

Оксолиновая кислота (Oxolinic acid)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. 250 мг

Антимикробная активность

Оксолиновая кислота является хинолоном, не содержащим в молекуле атома фтора.

Действует преимущественно на грамотрицательные бактерии (*E. coli, Proteus* и др.) и некоторые грамположительные кокки (стафилококки), включая штаммы, резистентные к другим антимикробным ЛС, за исключением других хинолонов и фторхинолонов вследствие наличия перекрестной резистентности к ЛС этой группы.

Фармакокинетика
Хорошо **всасывается** при приеме внутрь и, не достигая высоких концентраций в тканях, **выводится** в неизмененном виде с мочой и фекалиями.

Показания
- Инфекции мочевыводящих путей (бактериурия, цистит).
- Кишечные инфекции.

Возможно применение в качестве средства профилактики инфекций при инструментальных методах исследования на мочевыводящих путях (цистоскопия, катетеризация).

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Грудное вскармливание.
- Ранний детский возраст.

Предостережения
С осторожностью назначают:
- при эпилепсии и других заболеваниях ЦНС;
- в пожилом возрасте;
- при заболеваниях почек и печени.

Взаимодействия
Возможно взаимодействие с ЛС, подвергающимися биотрансформации в печени.

Побочные действия
Оксолиновая кислота , как правило, хорошо переносится пациентами.
- **ЦНС** — расстройство зрения, головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, слабость).
- **Система кроветворения —** тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения.
- Аллергические реакции.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, боли в эпигастрии, изжога, диарея.

Способ применения и дозы
Внутрь

Взрослые: по 500 мг 4 р/сут (при тяжелых инфекциях по 1 г 4 р/сут). Курс лечения 5—7 дней.

Дети: суточная доза 60 мг/кг (разделяется на 4 приема).

Передозировка
Симптомы: специфических симптомов нет. Лечение такое же, как при передозировке других хинолонов.

Лечение: антидота нет. Отмена ЛС. Применение симптоматических средств.

Синонимы
Диоксацин (Россия), Гламурин (Венгрия)

Олеандомицин (Oleandomycin)

Макролиды

Табл. п.о. 125000 ЕД
Пор. д/ин 250 мг; 500 мг

Антимикробная активность
Активен в отношении *Staphylococcus spp.* (продуцирующих и непродуцирующих пенициллиназу); *Streptococcus spp.* (в т.ч. *S. pneumoniae*), *H. influenzae, B. anthracis, C. diphtheriae, N. gonorrhoeae, H. influenzae, B. pertussis, Brucella spp., Treponema spp.* Спектр активности олеандомицина сходен с эритромицином, однако в отношении большинства бактерий его активность слабее; в отличие от эритромицина, практически не действует на хламидии и микоплазмы. Ингибирует синтез микробных белков на уровне рибосом (нарушает образование пептидных связей и рост полипептидных цепей).

Олеандомицин является устаревшим макролидом и практически не применяется в настоящее время.

Фармакокинетика
Умеренно **всасывается** из ЖКТ. Легко проникает в органы и биологические жидкости организма. Время достижения C_{max} — 1—3 ч, терапевтическая концентрация поддерживается в крови в течение 4—5 ч, а при повторных введениях — до 8 ч. **Выводится** почками и с желчью. Не обладает кумулятивными свойствами.

Показания
- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов: пневмония, тонзиллит, отит.

В настоящее время олеандомицин вытеснен из медицинской практики в связи с наличием более эффективных и безопасных макролидов.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Желтуха (в анамнезе).
- Печеночная недостаточность.

Предостережения
Во время лечения следует:
- контролировать функцию печени (АСТ, АЛТ, ЩФ).

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при беременности;
- кормлении грудью.

Побочные эффекты
- **Аллергические реакции —** кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени.

Побочные эффекты наблюдаются чаще, чем при применении эритромицина и других макролидов.

Способ применения и дозы
Внутрь, после еды, по 0,25—0,5 г 4—6 р/сут.

Высшие дозы **для взрослых** составляют: разовая — 0,5 г, суточная — 2 г. Высшие суточные дозы **для детей**: до 3 лет — 0,02 г/кг, от 3 до 6 лет — 0,25—0,5 г, от 6 до 14 лет — 0,5—1 г, старше 14 лет — 1—1,5 г.

Продолжительность лечения составляет 5—7 дней.

Синонимы
Олеандомицина фосфат (Россия)

Оспамокс® (Ospamox®)
Biochemie GmbH (Австрия)

Амоксициллин (Amoxicillin)

Бета-лактамные антибиотики

Табл. 500 мг и 1000 мг, упаковки по 12 и 1000 таблеток.

Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл, фл. 60 мл, упаковки по 1 и 40 флаконов.
Гран. д/сусп. орал. 250 мг/мл, фл. 60 мл, упаковки по 1 и 40 флаконов.
Капс. 250 мг, упаковки по 12 и 1000 капсул.

Антимикробная активность
Оспамокс обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Показания
- Инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов.
- Инфекции мочеполовых органов, в т.ч. гонорея.
- Гинекологические инфекции.
- Инфекции желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Оспамокс также активен при следующих состояниях:
- профилактическая терапия у больных, подвергающихся хирургическим вмешательствам;
- инфекционный эндокардит;
- бактериальный менингит;
- септицемия.

Способ применения и дозы
Средние дозировки:

Дети: 30—60 мг/кг/сут.

Подростки и взрослые: 1500—2000 мг/сут.

Особые рекомендации

Дети	до 1 года	по 1 мерной ложке 2 р/сут	125 мг/5 мл
	1—6 лет	по 1—1,5 мерной ложке 2 р/сут	250 мг/5 мл
	6—10 лет	по 1,5—2 мерной ложке 2 р/сут	250 мг/5 мл
	10—14 лет	по 1 таблетке 2 р/сут	500 мг
Подростки		по 1,5 таблетки 2 р/сут	500 мг
Взрослые		по 1 таблетке 2 р/сут	1000 мг

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 011270 от 26.07.1999

Оспексин®
Ospexin®
Biochemie GmbH (Австрия)

Цефалексин (Cefalexin)

Цефалоспорины

Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл и 250 мг/ 5 мл, фл. 60 мл
Капс. 250 мг и 500 мг
Табл. п.о. 1000 мг

Антимикробная активность

Оспексин оказывает бактерицидный эффект путем подавления биосинтеза клеточной оболочки микроорганизмов. Препарат хорошо переносят даже больные с симптомами раздражения желудка.

Спектр действия

- Грамположительные микроорганизмы — стафилококки (коагулазоположительные и пенициллиназопродуцирующие штаммы), стрептококки, пневмококки, *Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis, Clostridia, Listeria monocytogenes, Bacillus subtilis, Bacteroides melaninogenicus.*
- Грамотрицательные микроорганизмы — *Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Neisseria spp., Proteus mirabilis, Brucellaceae, Treponema pallidum.*
- Актиномицеты.

Показания к применению

- Инфекции мочевыводящей и половой систем, вызванные *E. coli, Proteus mirabilis.*
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные стафилококками и/или стрептококками.
- Инфекции костей и суставов, включая остеомиелит, вызванные стафилококками и/или *P. mirabilis.*
- Инфекции дыхательных путей, вызванные *S. pneumoniae* и бета-гемолитическими стрептококками группы А.
- Средний отит и фарингит, вызванные *S. pneumoniae*, стафилококками, стрептококками.
- В стоматологии — инфекции, вызванные стафилококками и/или стрептококками.
- Продолжение лечения, ранее начатого парентеральными цефалоспоринами I поколения.

Способ применения и дозы

Взрослые

Суточная доза для инфекций, вызванных высокочувствительными (грамположительными) микроорганизмами: 1—4 г. Суточная доза для инфекций, вызванных менее чувствительными (грамотрицательными) микроорганизмами: 4—6 г и более, разделенных на 2, 3 или 4 приема. Суточная доза не должна быть менее 1 г.

Дети

25—50 (—100) мг/кг массы тела, разделенные на 2, 3 или 4 приема. Новорожденные и дети в возрасте до 6 лет не должны получать дозы более 100 мг/кг массы тела. У детей старшего возраста и взрослых не следует превышать суточную дозу в 4 г.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 011269 от 26.07.99

Оспен®
(Ospen®)
Biochemie GmbH (Австрия)

Феноксиметилпенициллин (Phenoxymethylpenicillin)

Бета-лактамные антибиотики

Гран. д/сусп. орал., в 5 мл содержится бензатина феноксиметилпенициллина 400 000 МЕ, фл. 60 мл;
Сироп Оспен 750, 5 мл сиропа содержат бензатина феноксиметилпенициллина 750 000 МЕ, фл. 60 мл
Табл. п.о., таблетка содержит 500 000 МЕ феноксиметилпенициллина в виде калиевой соли
Табл. п.о., таблетка содержит 1 000 000 МЕ феноксиметилпенициллина в виде калиевой соли

Антимикробная активность

Оспен проявляет бактерицидную активность в отношении стрептококков группы A, C, G, H, L и M, *Streptococcus pneumoni-*

ae, не продуцирующих пенициллиназу стафилококков и *Neisseria spp.*

Показания
Инфекции ЛОР-органов, дыхательных путей, инфекции кожи (рожа), болезнь Лайма, профилактика стрептококковых инфекций и их осложнений (ревматическая атака, малая хорея, ревматоидный артрит, гломерулонефрит), профилактика бактериального эндокардита до и после малых хирургических вмешательств (тонзиллэктомии, экстракция зуба).

Способ применения и дозы
Суточная доза для детей составляет 50—100 тыс МЕ/кг массы тела, подростков и взрослых — 3—4,5 млн МЕ. Как для детей, так и для взрослых суточная доза феноксиметилпенициллина не должна быть менее 25 000 МЕ/кг массы тела.

Дети:
- с массой тела до 6—10 кг — средняя доза $^1/_2$ мерной ложки (м.л.) Оспена 400 (суспензия) х 3 р/сут;
- с массой тела 10—22 кг — средняя доза 1 м.л. Оспена 400 (суспензия) х 3 р/сут или $^1/_2$ м.л. Оспена 750 (сироп) х 3 р/сут;
- с массой тела 22—38 кг — средняя доза 2 м.л. Оспена 400 (суспензия) х 3 р/сут или 1 м.л. Оспена 750 (сироп) х 3 р/сут или Оспен 500 000 МЕ (500 мг, табл.) х 3 р/сут.

Дети в возрасте более 6 лет:
- 1—1,5 млн МЕ (2—3 табл. Оспена 500 000 МЕ) в сут.

Подростки (масса тела > 40 кг) и взрослые (масса тела < 60 кг):
- 1 табл. Оспена 1 000 000 МЕ х 3 р/сут.

Взрослые тучные и пожилые больные, беременные женщины:
- 1,5 табл. Оспена 1 000 000 МЕ х 3 р/сут или 1 табл. Оспена 1 500 000 МЕ х 3 р/сут.

Регистрационные удостоверения:
П № 012108/01–2000 13.04.2000 (гранулы 400 000 МЕ)
П № 014428/01–2002 04.11.2002 (сироп 750 000 МЕ)
П № N 012108/04–2000 13.07.2000 (табл. 500 000 и 1 000 000 МЕ)

Офлоксацин (Ofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 200 мг
Р-р д/инф. 200 мг

Антимикробная активность
Офлоксацин обладает широким антимикробным спектром.

Наиболее активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий (включая семейство *Enterobacteriaceae*, гемофильную палочку, нейссерий), стафилококков, хламидий, микоплазм.

Менее активен в отношении стрептококков, пневмококков, синегнойной палочки, микобактерий.

Мало активен или не проявляет активности в отношении энтерококков и большинства анаэробов.

По действию на грамотрицательные бактерии (особенно *P.aeruginosa*) офлоксацин уступает ципрофлоксацину, а по действию на стафилококки в ряде случаев превосходит его. У грамотрицательных бактерий наблюдается перекрестная устойчивость к ципрофлоксацину и офлоксацину.

Фармакокинетика
Хорошо и полно (биодоступность составляет 96—100%) **всасывается** при приеме внутрь. Максимальные концентрации в крови определяются через 1—2 ч и зависят от дозы. Показатель $T_{1/2}$ составляет 6—7 ч.

Связывается белками крови на 25%, имеет большой объем распределения (около 100л). Достаточно равномерно распределяется в организме, хорошо проникает в различные органы и ткани. В больших количествах содержится в клетках (макрофаги, нейтрофилы).

Биотрансформируется в печени в небольших количествах (около 5%).

Выводится преимущественно почками (80—90%) в основном в неизмененном виде. В небольших количествах выводится с желчью, фекалиями.

При почечной недостаточности наблюдаются выраженные изменения в фармакокинетике ЛС.

Показания

- Тяжелые инфекции нижних дыхательных путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей (госпитальная пневмония, тяжелое обострение хронического бронхита, бронхоэктазы).
- Инфекции костей и суставов.
- Интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом).
- Инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит, простатит).
- Гинекологические инфекции.
- Сепсис/бактериемия.
- Гонорея.
- Урогенитальный хламидиоз.
- Туберкулез легких (в комплексе с противотуберкулезными ЛС).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к офлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Заболевания ЦНС, сопровождающиеся судорожным синдромом.

Предостережения

- У детей применяется только при угрозе жизни (из-за риска развития побочных эффектов).
- При быстром в/в введении возможно резкое снижение АД.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и(или) магний	Уменьшение всасывания офлоксацина*
Солевые слабительные	Уменьшение всасывания флоксацина*
Гепарин	Несовместимость (в растворе риск преципитации)**
Глибенкламид	Увеличение концентрации глибенкламида в плазме крови
Железа сульфат	Уменьшение всасывания офлоксацина*
Метотрексат	Замедление выведения офлоксацина
Пробенецид	Замедление выведения офлоксацина
Сукральфат	Уменьшение всасывания офлоксацина*
Фуросемид	Замедление выведения офлоксацина
Циметидин	Замедление выведения офлоксацина
Цинк	Уменьшение всасывания офлоксацина*

* Интервал между приемами ЛС не менее 2 ч
** Нельзя смешивать в одной емкости

Побочные эффекты

Офлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами.

- **ЖКТ —** диспепсия, тошнота, рвота, понос, анорексия, боль в животе, сухость во рту, псевдомембранозный колит, гепатит, желтуха.
- **ЦНС —** головная боль, головокружение, нарушение сна.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд.
- **Система кроветворения —** апластическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения.
- **ССС —** коллапс.
- **Фотосенсибилизация**.
- **Костно-мышечная система —** тендинит, миалгия, артралгия.
- **Мочевыводящая система —** острый интерстициальный нефрит.
- **Метаболические реакции —** гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом).
- **Местные реакции —** при применении в офтальмологии: ощущение жжения и дискомфорта в глазах, покраснение, зуд и сухость конъюнктивы, светобоязнь, слезотечение.
- **Другие реакции —** васкулит, вагинит, дисбактериоз.

Способ применения и дозы

Внутрь: по 200—400 мг 2 р/сут или 400—800 мг 1 р/сут 7—10 дней; таблетки принимают не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержа-

щие катионы металлов, применяют за 2 ч до или после приема офлоксацина).

В/в (капельно 0,5—1 ч): по 200—400 мг 1—2 р/сут.

При почечной недостаточности дозируют в зависимости от клиренса креатинина.

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

Синонимы

Веро-Офлоксацин, Офлоксацин-ICN, Тириферид, Тарицин (Россия); *Заноцин (Индия)*, Офло,Таривид (Индия); Заноцин (Ирландия), *Офлоксин 200 (Чешская Республика)*; Таривид (Германия).

Офлоксин 200 (Ofloxin 200)

Leciva a.o. (Чехия)

Офлоксацин (Ofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. 200 мг N 10

Антимикробная активность

Высоко активен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов: *Escherichia coli, Salmonella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Yersinia spp., Providencia, Haemophilus influenzae, Shigella spp., Proteus spp., Morganella morganii, Klebsiella spp.*, включая *Klebsiella pneumoniae, Helicobacter pylori, Acinetobacter spp., Mycoplasma spp., Vibrio spp., Gardnerella vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Chlamydia spp.* Активен в отношении *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.* (особенно бета-гемолитических). Умеренно чувствительны к Офлоксину 200 *Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas spp.* Офлоксин 200 активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы, активен в отношении *Ureaplasma urealyticum, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae* и некоторых других микобактерий.

Фармакокинетика

После приема внутрь офлоксацин быстро и легко абсорбируется из ЖКТ. Биологическая доступность препарата составляет 96—100 %. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 1—2 ч. Связывание с белками плазмы составляет 25%. Период полувыведения составляет 5—8 ч. До 80% препарата выделяется почками в неизмененном виде, метаболизируется до 5%. У пациентов с заболеваниями печени и почек выделение офлоксацина из организма может быть замедлено. Препарат легко проникает через плаценту, а также в материнское молоко.

Показания

Офлоксин 200 является одним из важнейших препаратов для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и инфекций, передающихся половым путем (ИППП), так как активен в отношении как грамотрицательных бактерий, так и микоплазм, хламидий. Кроме того, в отличие от антибактериальных препаратов других классов, концентрации офлоксацина в тканях мочеполовых органов обычно превышают сывороточные.

Офлоксин 200 является препаратом выбора при инфекционно-воспалительных заболеваниях почек и мочевыводящих путей и альтернативным средством при инфекциях нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, костей, суставов, органов брюшной полости.

Противопоказания

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к офлоксацину и другим хинолоновым препаратам, эпилепсии, поражении ЦНС с пониженным судорожным порогом; препарат не предназначен для применения у детей в возрасте до 16 лет.

Препарат противопоказан в период беременности и при кормлении грудью.

Способ применения и дозы

Режим дозирования определяется индивидуально, зависит от тяжести и вида инфекции. Суточная доза Офлоксина 200 составляет 200—800 мг при средней продолжительности лечения 7—10 дней. Обычно взрослым назначают 1—2 таблетки 2 р/сут или 2—4 таблетки 1 р/сут. Максимальная суточная доза — 800 мг.

Область клинического применения офлоксацина в амбулаторной практике

Заболевание	Режим дозирования, мг, и кратность приема	Длительность терапии, дни
Острый цистит у женщин	100 х 2 р/сут или 200 х 1 р/сут	3 дня
Рецидивирующий цистит	100 х 2 р/сут или 200 х 1 р/сут	7 дней
Пиелонефрит	200 х 2 р/сут	10—14 дней
Бактериальный простатит	400 х 2 р/сут	21—28 дней
Воспалительные заболевания малого таза (сальпингит, эндометрит)	400 х 2 р/сут	10—14 дней
Хронический бронхит с частыми обострениями	200 х 2 р/сут	7—10 дней
Острый синусит	200 х 2 р/сут	7—10 дней
Пневмония у пожилых, на фоне тяжелых заболеваний	200 х 2 р/сут	5—7 дней
Острая неосложненная гонорея	400 х р/сут	1 доза
Мягкий шанкр	200 х 2 р/сут	7 дней

У больных с тяжелыми нарушениями функции печени суточная доза Офлоксина 200 не должна превышать 400 мг.

У пациентов с нарушением функции почек доза препарата зависит от клиренса креатинина (КК). При КК 20—50 мл/мин первая доза составляет 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 ч, при КК менее 20 мл/мин первая доза — 200 мг, затем по 100 мг каждые 48 ч.

Офлоксин 200 следует принимать за 30—60 мин до еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Побочные эффекты

Обычно Офлоксин 200 переносится хорошо. Возможны замедление скорости психических и двигательных реакций, головная боль, головокружение, нарушения сна, беспокойство. Возможна повышенная фотосенсибилизация.

Особые указания

Во время курса лечения Офлоксином 200 не рекомендуется употреблять спиртные напитки.

Применение Офлоксина 200 может отрицательно сказываться на выполнении работы, требующей высокой скорости психических и физических реакций (управление механическими транспортными средствами, механизмами, работа на высоте и т.п.).

В период лечения Офлоксином 200 больные не должны подвергаться ультрафиолетовому облучению.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 010898 от 19.03.1999

Офрамакс (Oframax)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Цефтриаксон (Ceftriaxone)

Цефалоспориновые антибиотики III поколения

Пор. д/ин. 250мг и 1000мг, фл.

Антимикробная активность

Цефалоспориновый антибиотик III поколения. Действует бактерицидно. Механизм действия обусловлен подавлением синтеза клеточных мембран микроорганизмов. Высокоустойчив к действию бета-лактамаз. Единственный цефалоспорин пролонгированного действия. Хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Показания

Офрамакс показан для лечения заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами.

- Инфекции дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого).
- Инфекции ЛОР-органов (острый отит, острый тонзиллит, мастоидит).
- Инфекции мочевыводящих путей.

- Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, сальпингоофорит).
- Гонорея (в т.ч. у беременных).
- Сифилис (в т.ч. у беременных).
- Сепсис.
- Бактериальный эндокардит.
- Бактериальный менингит (в т. ч. у новорожденных).
- Инфекции костей и суставов.
- Абдоминальные инфекции, включая перитонит и инфекции желчевыводящих путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Болезнь Лайма.
- Шигеллез.
- Периоперационная профилактика.

Способ применения и дозы

Офрамакс вводят в/в или в/м. Суточная доза для взрослых составляет 1—2 г 1 р/сут, в зависимости от вида и тяжести инфекции. Максимальная суточная доза не должна превышать 4 г, разделенных на два введения в сутки. Для лечения тяжелых инфекций у детей (кроме менингита) рекомендуемая суточная доза составляет 50—75 мг/кг (**не более 2 г**), 2 р/сут через 12 часов. При лечении менингита суточная доза в 100 мг/кг (**не более 4 г**) 2 р/сут с интервалом 12 часов. Для лечения неосложненных гонококковых инфекций рекомендуется разовое в/м введение препарата в дозе 250 мг. Для лечения раннего сифилиса рекомендуется вводить 500 мг 1 р/сут в течение 10 дней. При лечении нейросифилиса 1 г 1 р/сут в течение 14 дней. Для периоперационной профилактики применяется разовое введение 1 г препарата за 0,5—2 часа до операции.

Регистрационное удостоверение
П №12523/01-2000 от 21.12.2000

Пефлоксацин (Pefloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. 400 мг
Табл. п.о. 400 мг
Р-р д/ин. 400 мг

Антимикробная активность

Обладает широким спектром антимикробной активности.

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий: семейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Salmonella, Shigella* и др.), *H. influenzae, N. gonorrhoeae*.

Менее активен в отношении стафилококков, стрептококков, *S. pneumoniae, Acinetobacter spp., C. perfringens, Chlamydia spp.*

Очень слабо активен в отношении *P. aeruginosa, Mycoplasma spp.*

Не активен в отношении грамотрицательных анаэробов, *M. tuberculosis.*

Фармакокинетика

Быстро и полно (биодоступность около 90%) **всасывается** из ЖКТ после приема внутрь: максимальная концентрация в крови достигается через 1,5 ч; длительно циркулирует в организме ($T_{1/2}$ 8—10 ч). В небольших количествах связывается с белками крови (25—30%), имеет большой объем распределения (более 100 л). Хорошо **проникает** в различные органы и ткани; проникает в СМЖ лучше, чем другие фторхинолоны.

В значительных количествах **метаболизирует** в печени с образованием двух основных метаболитов: N-оксида-пефлоксацина, N-деметил-пефлоксацина (норфлоксацин, обладающий хорошей антимикробной активностью). С мочой **выводится** около 60% от дозы, из них только 9% приходится на неизмененный пефлоксацин, а остальная часть — на его метаболиты. Небольшое количество пефлоксацина **выводится** с желчью и значительная часть — с фекалиями.

Ввиду преимущественно внепочечного механизма элиминации пефлоксацина (почечный клиренс ЛС составляет только 10% от общего клиренса) его кинетика при почечной недостаточности меняется не столь выражено, как у ЛС, выводящихся главным образом почками; наряду с этим, при печеночной недостаточности изменения кинетики пефлоксацина могут быть выраженными.

Показания
- Инфекции печени, желчевыводящих путей и другие интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции ЖКТ (сальмонеллез, брюшной тиф).
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Госпитальная пневмония.
- Инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, простатит).
- Менингит, вызванный *Enterobacteriaceae*, устойчивыми к цефалоспоринам III поколения.
- Гинекологические инфекции.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к пефлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Предостережения
С осторожностью назначать пациентам:
- с атеросклерозом сосудов головного мозга;
- с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью;
- с эпилепсией и судорожным синдромом.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие магний и(или) алюминий	Замедление всасывания пефлоксацина
Антикоагулянты	Потенцирование действия антикоагулянтов
Непрямые антикоагулянты	Пефлоксацин снижает протормбиновый индекс
Пробеницид	Замедление выведение пефлоксацина
Теофиллин	Повышение концентрации теофиллина в крови
Циметидин	Увеличение показателя $T_{1/2}$ и снижение общего клиренса пефлоксацина

Побочные эффекты
Пефлоксацин, как правило, хорошо переносится пациентами.
- **Аллергические реакции** (встречаются редко) — кожный зуд, сыпь, крапивница.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение, бессонница, слабость, тремор, судороги.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея, боли в животе.
- **Система кроветворения** — нейтропения, тромбоцитопения.
- Фоточувствительность.
- **Другие эффекты** — миалгия, артралгия, тендинит.

Способ применения и дозы
Внутрь и в/в.

Внутрь: по 400 мг 2 р/сут, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, применяют за 2 ч до или после приема пефлоксацина).

В/в (при тяжелых инфекциях): капельно (1 ч); первая доза 800 мг, затем по 400 мг 2 р/сут.

У пациентов с нарушением функции печени требуется корректировка режима дозирования.

Передозировка
Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка, адекватная гидратационная терапия, назначение симптоматических средств.

Синонимы
Абактал, Пефлоксацина мезилат (Россия); Абактал (Словения); Пефлокс-400, Перти, Юникпеф (Индия); Пефлацине (Венгрия)

Пипемидовая кислота (Pipemidic acid)

Хинолоны и фторхинолоны

Капс. 200 мг

Антимикробная активность
Пипемидовая кислота является хинолоном, не содержащим в молекуле атома фтора.

Действует преимущественно на грамотрицательные бактерии, включая семейство *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Proteus, Salmonella* и др.); слабо активна против синегнойной палочки, золотистого стафилококка.

Фармакокинетика
При приеме внутрь достигает максимальных значений в крови в среднем через 2 ч. Биодоступность составляет 60%. Связывается белками крови на 15%. $T_{1/2}$ равен 3 ч. Выводится с мочой в количестве 50—70%.

Показания
- Инфекции мочевыводящих путей (цистит, бактериурия).
- Профилактика мочевых инфекций перед урологическими операциями.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к пипемидовой кислоте и другим хинолонам и фторхинолонам.
- Почечная и печеночная недостаточность.
- Беременность (I и III триместры).
- Кормление грудью.
- Детский возраст.

Предостережения
- С осторожностью назначать пациентам при нарушении функции почек.
- Во время лечения следует избегать инсоляции и УФ облучения, увеличить количество потребляемой жидкости (под контролем диуреза).
- Избегать ощелачивания мочи.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
ЛС, ощелачивающие мочу	Усиление действие пипемидовой кислоты

Побочные эффекты
Пипемидовая кислота, как правило, хорошо переносится.
- **Аллергические реакции** — кожная сыпь, зуд.
- Фотосенсибилизация.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

Способ применения и дозы
Внутрь и **интравагинально** по 400 мг 2 р/сут; при необходимости разовая доза может быть увеличена до 600 мг. Длительность применения 5—7 дней.

Передозировка
Симптомы: специфических симптомов нет. Лечение — как при передозировке других хинолонов.

Лечение: отмена ЛС. Симптоматическая терапия.

Синонимы
Палин (Словения), Пипегал (Югославия), Пипем (Югославия), Уротрактин (Бельгия), Уротрактин (Бельгия), Уропимид (Италия), Пимидель (Словения)

Пиперациллин (Piperacillin)

Пенициллины

Пор. д/ин. 1, 2 и 4 г

Антимикробная активность
Наибольшую природную активность проявляет в отношении стрептококков, пневмококков, пенициллиночувствительных стафилококков, грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae*, грамположительных анаэробов (клостридии, пептострептококки).

Умеренно активен в отношении *E. faecalis, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa.*

Слабо активен в отношении *Acinetobacter spp., B. cepacia, S. maltophilia.*

Не действует на пенициллинорезистентные стафилококки.

Не стабилен к бета-лактамазам. В настоящее время многие госпитальные штаммы *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa и Bacteroides spp.* устойчивы к ЛС.

Фармакокинетика
После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют около 70 мг/л, связь с белками плазмы 20—40%, $T_{1/2}$ в крови — около 1 ч. Хорошо **про-**

никает в ткани и жидкости организма. С мочой **выводится** 70—80% ЛС, преимущественно в неизмененном виде. При почечной недостаточности наблюдается существенное замедление экскреции ЛС.

Показания
В настоящее время применение пиперациллина ограничено в связи с высоким уровнем устойчивости микроорганизмов к ЛС. Единственным показанием является инфекция, вызванная чувствительными к пиперациллину штаммами *P. aeruginosa*. В этом случае пиперациллин должен применяться только в комбинации с другими антипсевдомонадными ЛС — аминогликозидами или фторхинолонами.

Противопоказания
Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при указаниях в анамнезе на кровотечение;
- при муковисцидозе (риск гипертермии и кожной сыпи);
- при псевдомембранозном колите;
- при хронической почечной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Усиление антимикробного действия (особенно у пациентов со сниженным иммунитетом)*
	Фармацевтическая несовместимость
Гепарин	Фармацевтическая несовместимость
Диуретики	Возможно усиление гипокалиемии
Натрия гидрокарбонат	Фармацевтическая несовместимость
Недеполяризующие миорелаксанты	Увеличение длительности миорелаксации
Цитостатики	Возможно усиление гипокалиемии

* Оба ЛС следует применять в полной терапевтической дозе

Побочные эффекты
Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина. Переносится лучше, чем карбенициллин.
- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Электролитные нарушения** — гипокалиемия, гипернатриемия.
- **Гематологические реакции —** кровоточивость.
- **Местные реакции** — боль при в/в введении, флебиты.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко), нейтропения.

Способ применения и дозы
Инфузионно в дозе 4—5 г 4 р/сут.

У детей от 2 мес до 12 лет — 100—300 мг/кг/сут (в 3 введения).

У новорожденных и детей до 2 мес — 100—300 мг/кг (в 2 введения).

Передозировка
Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Пипрацил (США), Пициллин (Италия)

Пиперациллин/ Тазобактам (Piperacillin/Tazobactam)

Пенициллины

Пор. д/ин. 2,25 г и 4,5 г

Антимикробная активность
Наибольшую природную активность проявляет в отношении стрептококков, пневмо-

кокков, оксациллиночувствительных стафилококков, грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), листерий, *H. influenzae, M. catarrhalis*, анаэробов, включая *B. fragilis.*

Умеренно активен в отношении *E. faecalis, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa.*

Слабо активен в отношении *Acinetobacter spp., B. cepacia, S. maltophilia.*

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки.

Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют около 70 мг/л, связь с белками плазмы 20—40%, $T_{1/2}$ в крови — около 1 ч. Хорошо **проникает** в ткани и жидкости организма. С мочой **выводится** 70—80% ЛС, преимущественно в неизмененном виде. При почечной недостаточности наблюдается существенное замедление экскреции ЛС.

Тазобактам не оказывает существенного влияния на фармакокинетику пиперациллина.

Показания

- Госпитальные инфекции (пневмония, в том числе у пациентов на ИВЛ; пиелонефрит, интраабдоминальные инфекции, послеоперационные раневые инфекции, сепсис).
- Эмпирическая терапия при нейтропении (в сочетании с амикацином).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.
- Дети до 12 лет.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при указаниях в анамнезе на кровотечение;
- при муковисцидозе (риск гипертермии и кожной сыпи);
- при псевдомембранозном колите;
- при хронической почечной недостаточности;
- при беременности;
- при кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Усиление антимикробного действия (особенно у пациентов со сниженным иммунитетом)*
	Фармацевтическая несовместимость
Гепарин	Фармацевтическая несовместимость
Диуретики	Возможно усиление гипокалиемии
Натрия гидрокарбонат	Фармацевтическая несовместимость
Недеполяризующие миорелаксанты	Увеличение длительности миорелаксации
Цитостатики	Возможно усиление гипокалиемии

* Оба ЛС следует применять в полной терапевтической дозе

Побочные эффекты

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

Переносится лучше, чем карбенициллин.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Электролитные нарушения** — гипокалиемия, гипернатриемия.
- **Гематологические реакции —** кровоточивость.
- **Местные реакции** — боль при в/в введении, флебиты.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко), нейтропения.

Способ применения и дозы

В/в инфузионно в дозе 2,25—4,5 г 3—4 р/сут.

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Тазоцин (Великобритания)

Пиразинамид (Pyrazinamide)

Противотуберкулезные
ЛС разных групп

Табл. 500 мг; 750 мг; 1 г

Антимикробная активность

Пиразинамид в зависимости от дозы оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект.

Активен в отношении *M. tuberculosis*. Более эффективен в кислой среде.

В ходе лечения возможно развитие резистентности, вероятность которой снижается при сочетании с другими противотуберкулезными ЛС.

Фармакокинетика

Быстро и полностью **всасывается** из ЖКТ. Время достижения C_{max} в плазме крови составляет 1—2 ч.

Связывание с белками плазмы — 10—20%.

Хорошо **проникает** в ткани и органы.

Биотрансформируется в печени, где вначале образуется активный метаболит (пиразиноевая кислота), который в дальнейшем превращается в неактивный метаболит — 5-гидроксипиразиноевую кислоту.

$T_{1/2}$ в крови — 8—9 ч.

Выводится почками: в неизмененном виде — 3%, в виде пиразиноевой кислоты — 33%, в виде других метаболитов — 36%.

Показания

- Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.

Предостережения

При длительном лечении необходимо 1 р/мес контролировать активность АЛТ и содержание мочевой кислоты в крови.

У пациентов с диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- с гиперурикемией;
- с подагрой;
- с печеночной недостаточностью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Рифампицин	Повышение риска развития гепатотоксического действия*

* Рекомендуемая комбинация при хронических деструктивных формах туберкулеза.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, металлический привкус во рту, нарушение функции печени (анорексия, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия); обострение пептической язвы.
- **ЦНС —** головокружение, головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.
- **Свертывающая система крови —** повышение свертывания крови.
- **Система кроветворения —** тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, спленомегалия.
- **Мочевыводящая система —** дизурия, интерстициальный нефрит.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, крапивница.
- Фотосенсибилизация.
- **Метаболические реакции —** гиперурикемия, обострение подагры, повышение концентрации сывороточного железа.
- **Костно-мышечная система —** артралгия, миалгия.
- **Другие реакции —** гипертермия.

Способ применения и дозы

Пиразинамид применяют в комбинации с аминогликозидами (стрептомицином или канамицином в дозе 15 мг/кг), изониазидом (10 мг/кг), рифампицином (10 мг/кг).

Внутрь принимают во время или после еды 1 р/сут, предпочтительнее во время завтрака с небольшим количеством воды. При неудовлетворительной переносимости суточную дозу можно разделить на 2—3 приема.

Взрослым назначают в дозе 20—30 мг/кг/сут (при массе тела менее 50 кг — 1,5 г, более 50 кг — 2 г). Можно назначать по 90 мг/кг 1 р/нед, по 2—2,5 г 3 р/нед, или по 3—3,5 г 2 р/нед. Максимальная суточная доза — 2,5 г.

У лиц пожилого и старческого возраста суточная доза не должна превышать 15 мг/кг. В этих случаях ЛС целесообразно назначать через день.

Детям — по 15—20 мг/кг 1 р/сут; максимальная суточная доза — 1,5 г.

Продолжительность лечения — 3 мес и более.

Передозировка

Симптомы: нарушение функции печени.

Лечение: симптоматическая терапия.

Синонимы

Линамид (Индия), Макрозид (Индия), Пза-Сиба (Индия), Пизина (Индия), Пирафат (Германия)

Полимиксин В (Polymyxin B)

Полимиксины

Пор. д/ин. 250000 ЕД; 500000 ЕД

Антимикробная активность

Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов — *P. aeruginosa, Salmonella spp., Shigella spp., E. coli, Klebsiella spp., B. pertussis, H. influenzae.*

Не активен в отношении аэробных кокков (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp., N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), большинства штаммов *Proteus spp., M. tuberculosis, C. diphtheriae*, грибов и анаэробных микроорганизмов. Адсорбируется на фосфолипидах мембраны микробной клетки, увеличивает ее проницаемость, вызывает лизис бактерий.

Устойчивость развивается медленно, в том числе у *P. aeruginosa.*

Фармакокинетика

При приеме **внутрь не всасывается**.

Время достижения C_{max} при **в/м** введении достигается через 1—2 ч, C_{max} при **в/в** введении в дозе 2—4 мг/кг — 2—8 мг/л. Связь с белками плазмы — 50%.

Плохо **проникает** через тканевые барьеры. В СМЖ не проникает.

В небольших количествах проникает в плаценту и в грудное молоко.

При повторном введении не кумулирует.

$T_{1/2}$ в крови — 3—4 ч, при тяжелой почечной недостаточности — 2—3 сут.

Выводится почками (60%) и с желчью.

Показания

Для парентерального применения

- Тяжелые госпитальные инфекции (пневмония, сепсис), вызванные *P. aeruginosa*, устойчивой к другим антимикробным ЛС.

Внутрь

- В качестве компонента схемы селективной деконтаминации кишечника перед операцией на толстой кишке и для профилактики инфекционных осложнений при нейтропении.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Миастения.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Перфорация барабанной перепонки (для местного применения).
- Обширные поражения кожи (для наружного применения).

Предостережения

- При инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (*Enterobacter spp., P. aeruginosa*), назначают только при устойчивости возбудителя к другим менее токсичным ЛС.
- При длительном лечении необходимо контролировать функцию почек 1 раз в 2 дня.

- Парентерально применяют только в условиях стационара.

Взаимодействия

Совместим с бацитрацином и нистатином.

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды (канамицин, стрептомицин, неомицин, гентамицин)	Усиливает ото- и нефротоксичность аминогликозидов, а также вызываемую ими блокаду нейромышечной передачи.
Аминокислоты в виде растворов	Несовместимость*
Цефалоспорины	Несовместимость*
Ампициллин	Несовместимость*
Изотонический раствор натрия хлорида	Несовместимость*
Карбенициллин	Синергизм действия в отношении *P. aeruginosa*
Тетрациклин	Несовместимость*
Хлорамфеникол	Несовместимость*

* Нельзя смешивать в одной емкости.

Побочные эффекты

- **ЦНС —** головокружение, атаксия, нарушение сознания, сонливость, парестезия, нейромышечная блокада.
- **Мочевыводящая система —** альбуминурия, цилиндрурия, азотемия, протеинурия, тубулярный некроз почек.
- **Дыхательная система —** паралич дыхательной мускулатуры, апноэ.
- **ЖКТ —** эпигастральная боль, тошнота, анорексия.
- **Органы чувств —** нарушение зрения.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, эозинофилия.
- **Местные реакции —** флебит, перифлебит, тромбофлебит, болезненность в месте инъекции.
- **Другие реакции —** суперинфекция, кандидоз, при интратекальном введении — менингеальные симптомы.

Способ применения и дозы

В/м. Порошок для приготовления инъекционного раствора (25 и 50 мг) растворяют в 1—2 мл 0,5—1% раствора прокаина, воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида.

В/в. Порошок для приготовления инъекционного раствора растворяют в 200—300 мл 5% раствора глюкозы и вводят капельно со скоростью 60—80 кап/мин.

Внутрь принимают в виде водного раствора.

Местно применяют в форме глазных капель.

У **взрослых** ЛС применяют в следующих дозах:

- **В/м**: 500—700 мкг/кг 3—4 р/сут, суточная доза — 200 мг
- **В/в**: 2 мг/кг/сут в 2 введения с интервалом 12 ч, максимальная суточная доза — 150 мг
- **Внутрь**: по 100 мг каждые 6 ч, длительность применения — 3—7 дней.
- **Местно**: по 1—3 капли 0,1—0,25% раствора в конъюнктивальный мешок, каждый час.

Детям независимо от возраста — в/м по 300—600 мг/кг 3—4 р/сут.

Для в/в введения детям порошок растворяют в 30—100 мл 5—10% раствора глюкозы; доза та же, что и при в/м введении.

Продолжительность лечения зависит от показаний.

Режим дозирования при нарушении функции почек

При нарушении функции почек дозу следует уменьшить, а интервалы между введениями увеличить в соответствии с КК.

Синонимы

Полимиксина В сульфат (Россия)

Прокаин пенициллин G 3 мега (Procaine penicillin G 3 mega)

Biochemie GmbH (Австрия)

Бензилпенициллин прокаин

Бета-лактамные антибиотики

Пор. д/усп. д/ин., фл. (каждый флакон содержит 3 000 000 МЕ Прокаин Бензилпенициллина)

Антимикробная активность

Оказывает бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы путем подавления биосинтеза мукопептидов клеточной стенки.

Показания

- Лечение сифилиса: вторичного, раннего скрытого, раннего висцерального, третичного и скрытого позднего, позднего висцерального; специфическое и профилактическое лечение беременных; врожденного сифилиса. (Методические указания "Лечение и профилактика сифилиса", М., 1999. Утверждены МЗ РФ 30 декабря 1998 г., N 98/273).
- Инфекции кожи и урогенитальные инфекции: пинта, фрамбезия, рожа, гонорея.
- Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей: ангина, скарлатина.
- Профилактика поздних осложнений, вызванных стрептококковой инфекцией: ревматическая атака, бактериальный эндокардит, полиартрит, гломерулонефрит.

Способ применения и дозы

Суточная доза для взрослых — от 1,5 до 3 млн МЕ, для детей до 12 лет — 20 000—50 000 МЕ на кг массы тела. Доза вводится в 1 или 2 инъекциях.

Особые рекомендации: **острая неосложненная гонорея**: разовая доза для мужчин и женщин — 4,5 млн МЕ; **хроническая осложненная гонорея**: суточная доза — 3 млн МЕ в течение 5—7 дней.

Растворить содержимое флакона в 5—8 мл воды для инъекций. Перед употреблением хорошо встряхнуть с целью перемешивания. Вводить путем глубокой внутримышечной инъекции. Не вводить внутривенно, подкожно, интратекально. Проверить отсутствие попадания в кровеносный сосуд обратным движением поршня шприца. При повторных введениях менять место инъекции.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 N 009815 от 31.10.97
(перерегистрация)

Протионамид (Protionamide)

Производные ГИНК

Табл. 250 мг

Антимикробная активность

Протионамид и этионамид являются химическими аналогами. Протионамид нашел более широкое применение, поскольку он менее токсичен, чем этионамид и несколько активнее его.

Минимальная подавляющая активность протионамида (МПК) находится в пределах 0,6—3,2 мкг/мл. Минимальная бактерицидная активность (МБК) достигается при концентрации ЛС 5 мкг/мл.

Наиболее активен в отношении микобактерий туберкулеза человеческого типа.

Менее активен в отношении микобактерий бычьего типа.

Мало активен в отношении атипичных микобактерий и кислотоупорных сапрофитов (МПК — 20—50 мкг/мл).

Неактивен в отношении других видов микроорганизмов.

Механизм действия протионамида мало изучен. Известно, что протионамид тормозит проникновение фосфора, углерода и серы в ДНК и белки микобактерий туберкулеза, что приводит к нарушению синтеза микробного белка. В результате этого подавляется размножение микобактерий и происходит их гибель. ЛС хорошо проникает в клетки, в частности макрофаги и оказывает действие на внутриклеточно и внеклеточно расположенные микобактерии. Активность протионамида более высока в кислой среде, благодаря чему он особенно эффективен в отношении внутриклеточных микобактерий.

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к протионамиду развивается быстро (через 2 мес) в условиях монотерапии и достигает к этому сроку 32%, а через 4 мес — 82%. Комбинированная химиотерапия, особенно сочетание со стрептомицином, значительно уменьшает развитие устойчивости МБТ к протионамиду

(до 15% через 5 мес терапии). Наименее эффективным в отношении уменьшения устойчивости МБТ к протионамиду является сочетание пиразинамид + протионамид. Первичная устойчивость к протионамиду встречается в 1,4—7,8% случаев. Перекрестная устойчивость отмечается только с тиацетазоном. С другими ПТП перекрестная устойчивость отсутствует, что позволяет применять протионамид при множественной лекарственной устойчивости с ЛС основной и резервной линий.

Фармакокинетика

Протионамид хорошо **всасывается** в ЖКТ при приеме внутрь. Максимальная его концентрация в крови при приеме таблеток без покрытия достигается через 2—3 ч, с покрытием — через 6—9 ч. Соответственно в первом случае его концентрация выше и падает быстрее, чем во втором случае. Так, при приеме 0,5 г протионамида без покрытия через 3 ч его концентрация в крови достигает 6,5 мкг/мл, через 6 ч она меньше 3 мкг/мл. В случае приема таблеток с покрытием максимальная концентрация 4,5 мкг/мл выявляется через 6 ч, а через 9 ч она превышает 3 мкг/мл, т.е. превышает бактериостатический уровень. Всасывание протионамида замедляется после приема пищи.

Проникает во все ткани и жидкости организма. Через 5—6 ч он находится в ликворе в бактериостатических концентрациях. Протионамид способен хорошо проникать в очаги туберкулезного поражения, в полости и инкапсулированные образования.

Биотрансформируется в печени, частично превращаясь в сульфоксид, который обладает такой же антимикробной активностью, как и протионамид.

Выводится частично почками — до 15,8—18,5% введенной дозы. Судьба остальной части ЛС не выяснена. Предполагается ее возможное выделение с желчью.

Показания

- Все формы и локализации туберкулеза.
- Лекарственно-резистентный туберкулез.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.
- Язвенный колит.
- Острый гастрит.
- Острый гепатит, цирроз печени.
- Беременность.
- Возраст до 14 лет.

Предостережения

С осторожностью назначают:

- при патологии ЦНС в анамнезе (психические расстройства, эпилепсия, судорожные реакции);
- при хроническом гастрите, у лиц, перенесших гастрэктомию;
- при нарушениях функции печени, болезни Боткина в анамнезе;
- при эндокринных расстройствах, нарушениях менструального цикла;
- в пожилом возрасте.

Взаимодействия

Нежелательны сочетания протионамида со следующими ЛС:

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Снижение всасывания протионамида
Гипотензивные ЛС	Снижение эффективности гипотензивных ЛС
Этамбутол	Антагонизм

На микробном уровне протионамид потенцирует противотуберкулезное действие изониазида, рифампицина, рифабутина, циклосерина, фторхинолонов как в отношении лекарственно-чувствительных, так и лекарственно-резистентных МБТ. Наиболее активными в отношении лекарственно-устойчивых МБТ являются сочетания протионамид+циклосерин, протионамид+рифабутин, протионамид+ломефлоксацин (максаквин).

На фармакодинамическом уровне сочетание протионамид + изониазид способствует развитию побочных реакций со стороны ЦНС; это же сочетание и сочетание протионамид + рифампицин способствуют развитию лекарственных поражений печени.

Побочные эффекты

Протионамид и этионамид являются токсичными ЛС. Токсичность протионамида ниже таковой этионамида и наблюдается в 20 и 30% случаев соответственно.

- **ЦНС** (встречаются часто) — астения, бессонница, зрительные расстройства, параноидные состояния, депрессия, головная боль, нарушения внимания.
- **ЖКТ** (встречаются часто) — тошнота, ощущение металлического вкуса во рту, анорексия, понос, боли в животе.
- **Печень** (встречаются редко) — гепатит, увеличение размеров печени, желтуха, увеличение уровня печеночных трансаминаз.
- **Аллергические реакции** (встречаются часто) — кожные высыпания, алопеция, пурпура, анафилактический шок.
- **Эндокринная система** (встречаются редко) — дисменорея, аменорея, гинекомастия у мужчин вследствие повышения содержания эстрогенов в крови, скрытого гиперкортицизма, повышенной функции гипофиза и понижения уровня андрогенов. Затруднения в лечении пациентов с сахарным диабетом из-за развития склонности к гипогликемическим реакциям.
- **Обмен веществ** (встречаются редко) — уменьшение запасов витаминов группы В, в частности никотинамида, что выражается признаками пеллагры (глоссит, стоматит, паротит, себорея), витамина B_6.

Способ применения и дозы

Внутрь (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости) в дозе 12,5 мг/кг 2 или 3 р/сут ежедневно после еды.

Максимальная разовая доза: 0,5 г.

Максимальная суточная доза: 1,0 г.

Средняя суточная доза для взрослых: 0,75 г.

Средняя суточная доза для детей: 125—375 мг.

Передозировка

Симптомы: головные боли, мышечные подергивания, судороги, тошнота, рвота, боли в животе, спутанность сознания, коматозное состояние.

Лечение: промывание желудка, введение витамина B_6, никотинамида, введение большого количества жидкости, "петлевых" диуретиков. Дополнительно — гемодиализ, перитонеальный диализ. Все мероприятия проводятся на фоне поддержания жизненно важных функций.

Синонимы

Петеха (Германия), Проницид (Индия), Протомид (Индия)

Ретарпен® (Retarpen®)

Biochemie GmbH (Австрия)

Бензатин бензилпенициллин (Benzathine benzylpenicillin)

Бета-лактамные антибиотики

Пор. д/сусп. д/ин. 1,2 млн МЕ, 2,4 млн МЕ, фл.

(Депо-пенициллин, обладающий наибольшей продолжительностью действия)

Антимикробная активность

Оказывает бактерицидное действие на чувствительные размножающиеся микроорганизмы. Активен в отношении *Treponema spp.*, *Streptococcus spp.* и стафилококков (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу).

Показания

- Монотерапия при лечении и профилактики сифилиса, для профилактики прочих заболеваний, вызванных трепонемами (фрамбезия, пинта).
- Лечение заболеваний, вызванных стрептоккоками (острый тонзиллит, рожа и раневая инфекция).
- Монотерапия для профилактики ревматической атаки, скарлатины (контакт с больным).
- Для профилактики инфекций при тонзиллэктомии или после экстракции зубов.

Способ применения и дозы

Лечение и профилактика сифилиса

Первичный сифилис: Ретарпен 2,4 млн МЕ в/м, на курс 2 инъекции с интервалом 7 дней.

Вторичный и ранний скрытый сифилис: Ретарпен 2,4 млн МЕ в/м, на курс 3 инъекции с интервалом 7 дней.

Специфическое **лечение беременных при сроке до 18 недель** проводится по тем же схемам, что и небеременных, в зависимости от формы заболевания.

Лечение и профилактика сифилиса у детей. Профилактическое лечение проводится в разовой дозе из расчета 50 000 ЕД/кг массы тела 1 р/нед, на курс 2 инъекции.

Профилактика рецидивов ревматизма и ревматического эндокардита

Детям в возрасте до 12 лет — $^1/_2$ — 1 флакон Ретарпена 1,2 млн МЕ в/м каждые 4 недели; **детям старше 12 лет и взрослым** — 1—2 инъекции по 1,2 млн МЕ в/м или $^1/_2$ —1 флакона Ретарпена 2,4 млн МЕ в/м каждые 4 недели.

Лечение рожи, скарлатины, раневой инфекции, острого тонзиллита

Детям в возрасте до 12 лет — 1 инъекция Ретарпена 1,2 млн МЕ в/м каждые 2—4 недели в зависимости от тяжести заболевания, **взрослым** — 1 инъекция Ретарпена 1,2 млн МЕ или $^1/_2$ —1 флакона Ретарпена 2,4 млн МЕ в/м 1 р/нед.

Профилактика инфекционных осложнений при малых и больших хирургических вмешательствах

Дети — 1 инъекция Ретарпена 1,2 млн МЕ в/м, **взрослые** — 1 инъекция Ретарпена 1,2 млн МЕ в/м или $^1/_2$ флакона Ретарпена 2,4 млн МЕ в/м.

Регистрационное удостоверение П-8 -242 N 011272 от 26. 07.99

Римактазид® (Rimactazid®)

Novartis Enterprises Private Limited (India)

Изониазид/Рифампицин (Isoniazid/Rifampicin)

Противотуберкулезные ЛС

Табл. п.о. содержит: рифампицин 150 мг/изониазид 75 мг или рифампицин 150 мг/изониазид 150 мг, упаковки по 20, 100, 500 и 1000 таблеток.

Фармакокинетика

Рифампицин. После приема препарата Римактазид здоровыми взрослыми пиковая концентрация рифампицина в плазме достигает 7,84 мкг/мл. В случае приема вместе с пищей абсорбция рифампицина, входящего в состав Римактазида, снижается на 30%.

Максимальная концентрация рифампицина в плазме достигается через 2 ч. Рифампицин широко распределяется в организме. Примерно 80% принятой дозы связывается с белками плазмы. Период полувыведения рифампицина составляет в среднем 3,35+0,66 ч. Рифампицин метаболизирует в печени до дезацетилрифампицина, этот метаболит активен. Рифампицин выводится из организма с мочой (до 30% принятой дозы).

Изониазид. После приема препарата Римактазид здоровыми взрослыми пиковая концентрация изониазида в плазме достигает 4,75 мкг/мл через 2 ч. Период полувыведения изониазида из плазмы составляет 2—6 ч. Изониазид подвергается выраженному предсистемному метаболизму в стенке тонкой кишки и печени, в результате чего его концентрация в плазме больных с быстрым процессом ацетилирования составляет половину от концентрации у больных с медленным процессом ацетилирования. Кажущийся объем распределения изониазида составляет 61% от массы тела. До 95% принятой дозы изониазида экскретируется с мочой в первые 24 ч. Менее 10% принятой дозы экскретируется с калом.

Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид и изоникотиновая кислота.

Показания к применению
Римактазид показан для лечения начальной стадии туберкулеза легких. Он показан также на начальных стадиях внелегочного туберкулеза.

Способ применения и дозы
Препарат назначается взрослым. Суточная доза устанавливается с учетом массы тела пациента.

Общая рекомендованная дозировка рифампицина — 10 мг/кг/сут (от 8 до 12 мг/кг/сут), изониазида — 5 мг/ кг/сут (от 4 до 6 мг/кг/сут).

Таблетки препарата Римактазид принимают однократно, желательно на пустой желудок, как минимум за 30 мин до завтрака для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови.

Регистрационное удостоверение
П 014455/01-2002

Римкур® 3-ФДС (Rimcure® 3-FDC)

Novartis Enterprises Private Limited (India)

Изониазид/Рифампицин/Пиразинамид ((Isoniazid/Rifampicin/Pyrazinamide)

Противотуберкулезные ЛС

Табл. п.о. — рифампицин 150 мг, изониазид 75 мг, пиразинамид 400 мг, упаковки по 20, 100, 500 и 1000 таблеток.

Фармакокинетика
Рифампицин
После приема препарата Римкур 3-ФДС пиковая концентрация рифампицина в плазме достигается через 2 часа. В случае приема вместе с пищей абсорбция рифампицина, входящего в состав Римкур 3-ФДС, снижается на 30%. Рифампицин широко распределяется в организме. Примерно 80% принятой дозы связывается с белками плазмы. Период полувыведения рифампицина составляет в среднем 3,35 + 0,66 ч. Рифампицин метаболизирует в печени до дезацетилрифампицина, этот метаболит активен. Рифампицин выводится из организма с мочой (до 30% принятой дозы).

Изониазид
После приема препарата Римкур 3-ФДС пиковая концентрация изониазида в плазме достигается через 2 ч. Период полувыведения изониазида из плазмы составляет 2—6 ч. Изониазид подвергается выраженному предсистемному метаболизму в стенке тонкой кишки и печени, в результате чего его концентрация в плазме больных с быстрым процессом ацетилирования составляет половину от концентрации у больных с медленным процессом ацетилирования. Кажущийся объем распределения изониазида составляет 61% от массы тела. До 95% принятой дозы изониазида экскретируется с мочой в первые 24 ч. Менее 10% принятой дозы экскретируется с калом. Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид и изоникотиновая кислота.

Пиразинамид
После приема препарата Римкур 3-ФДС пиковая концентрация пиразинамида в плазме достигается через 3 часа. Период полувыведения этого препарата составляет 10—24 ч, и он широко распределяется в организме. Его концентрации в спинномозговой жидкости почти идентичны таковым в крови. В печени пиразинамид превращается в главный активный метаболит — пиразиновую кислоту. Примерно 30—40% принятой дозы экскретируется с мочой в виде пиразиновой кислоты и 3,4% — в виде неизмененного пиразинамида.

Показания
Римкур 3-ФДС показан для лечения начальной стадии туберкулеза легких. Он показан также на начальных стадиях внелегочного туберкулеза.

Способ применения и дозы
Дозируется по рифампицину, например:
Внутрь, за 1—2 ч до еды, 4 таблетки 1 р/сут (для больных, масса тела которых не превышает 50 кг), на протяжении 2 мес.

Возможно применение препарата в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, такими как стрептомицин и др.

Регистрационный номер
П № 014530/01-2002 от 02.02.2001

Римстар® 4-ФДС (Rimstar® 4-FDC)

Novartis Enterprises Private Limited (India)

Изониазид/Рифампицин/Пиразинамид/Этамбутол ((Isoniazid/Rifampicin/Pyrazinamide/Ethambutol)

Противотуберкулезные ЛС

Табл. п.о. — рифампицин 150 мг, изониазид 75 мг, пиразинамид 400 мг, этамбутол 275 мг, упаковки по 20, 100, 500 и 1000 таблеток.

Фармакокинетика

Рифампицин

После приема препарата Римстар 4-ФДС здоровыми взрослыми пиковая концентрация рифампицина в плазме достигает 7,84 мкг/мл. В случае приема вместе с пищей абсорбция рифампицина, входящего в состав Римстар 4-ФДС, снижается на 30%.

Максимальная концентрация рифампицина в плазме достигается через 2 ч. Рифампицин широко распределяется в организме. Примерно 80% принятой дозы связывается с белками плазмы. Период полувыведения рифампицина составляет в среднем 3,35 + 0,66 ч. Рифампицин метаболизирует в печени до дезацетилрифампицина, этот метаболит активен. Рифампицин выводится из организма с мочой (до 30% принятой дозы).

Изониазид

После приема препарата Римстар 4-ФДС здоровыми взрослыми пиковая концентрация изониазида в плазме достигает 4,75 мкг/мл через 2 ч. Период полувыведения изониазида из плазмы составляет 2—6 часов. Изониазид подвергается выраженному предсистемному метаболизму в стенке тонкой кишки и печени, в результате чего его концентрация в плазме больных с быстрым процессом ацетилирования составляет половину от концентрации у больных с медленным процессом ацетилирования.

Кажущийся объем распределения изониазида составляет 61% от массы тела. До 95% принятой дозы изониазида экскретируется с мочой в первые 24 часа. Менее 10% принятой дозы экскретируется с калом.

Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид и изоникотиновая кислота.

Пиразинамид

После приема препарата Римстар 4-ФДС здоровыми взрослыми пиковая концентрация пиразинамида в плазме достигает 24,13 мкг/мл через 3 часа. Период полувыведения этого препарата составляет 10—24 часа, и он широко распределяется в организме. Его концентрации в спинномозговой жидкости почти идентичны таковым в крови. В печени пиразинамид превращается в главный активный метаболит — пиразиновую кислоту. Примерно 30—40% принятой дозы экскретируется с мочой в виде пиразиновой кислоты и 3,4% — в виде неизмененного пиразинамида.

Этамбутол

После приема препарата Римстар 4-ФДС здоровыми взрослыми пиковая концентрация этамбутола в плазме достигает 3,45 мкг/мл через 2 часа. Далее концентрация снижается двухфазным образом: в начале период полувыведения составляет 4 ч. и затем 10 ч. Примерно 50—70% принятой дозы экскретируется с мочой в неизменном виде, а остальная часть — в виде альдегидных и карбоксильных метаболитов. Средний объем распределения составляет 3,89 л/кг. Около 10—40% препарата связывается с белками плазмы. Незначительная часть принятой дозы метаболизируется в печени и, возможно, в других тканях, и метаболит экскретируется с мочой. У пациентов с нарушениями функции почек элиминация этамбутола замедляется.

Показания к применению
Римстар 4-ФДС показан для лечения начальной стадии туберкулеза легких и на начальных стадиях внелегочного туберкулеза. Возможно применение препарата в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, такими как стрептомицин и др.

Способ применения и дозы
Дозируется по рифампицину, например:

Внутрь, за 1—2 часа до еды, 4 таблетки 1 раз в сутки (для больных, масса тела которых не превышает 50 кг), на протяжении двух месяцев.

Регистрационное удостоверение
П 014341/01-2002 от 02.09.2002

Ритонавир (Ritonavir)

Ингибиторы протеаз

Капс. 0,1 г
Р-р орал. 80 мг/мл

Антимикробная активность
Активен в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ферментное расщепление протеаз делает невозможным активацию белкового предшественника и приводит к синтезу незрелых ВИЧ частиц, не способных инициировать дальнейшее развитие инфекции. Протеолиз полипептидов ВИЧ останавливает жизненный цикл его репликации. Связывает С2-симметричную часть активной зоны ВИЧ-протеазы, обладает высоким селективным сродством к ней и оказывает слабое ингибиторное действие на протеазы человека. Увеличивает количество CD4 клеток в крови и снижает концентрацию вирусной РНК. Приводит к увеличению общего числа клеток белой крови, лимфоцитов и тромбоцитов.

Фармакокинетика
Всасывается из ЖКТ 60—80%. Максимальные концентрации в крови определяются через 2—4 ч. **Объем распределения** — 0,41 л/кг. **Биодоступность** — 94%. **Связывание** с белками плазмы — 98—99%. **Метаболизируется** системой цитохрома Р450 до гидроксилированных неактивных метаболитов с последующим их глюкуронированием. Главными изоферментами, ответственными за метаболизм, являются CYP2B6 и CYP3A. $T_{1/2}$ у детей 2—14 лет в 1,5 раза короче, чем у взрослых. При многократном приеме снижаются C_{min}, AUC и $T_{1/2}$. **Выводится** через кишечник (20—40% в неизмененном виде).

Показания
- ВИЧ-инфекция (у взрослых и детей) в составе комбинированной терапии.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения
Во время лечения следует:
- контролировать клинический и биохимический анализ крови, активность "печеночных" трансаминаз, регулярно проводить специфические иммунологические и вирологические анализы;
- учитывать, что при лечении пациентов с гемофилией А и В возможно увеличение вероятности кровотечения (появление кожных и суставных гематом).

После специфического лечения терапия может быть продолжена под постоянным контролем показателей крови.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Анальгетики, антигистаминные, антиаритмические и седативные ЛС, антидепрессанты, антипсихотические ЛС, БМКК	Возможно изменение концентраций (не рекомендуется одновременный прием)
ЛС, метаболизирующиеся с участием цитохрома Р450 (в т.ч. амиодарон, астемизол, итраконазол, кетоконазол, бепридил, цизаприд, клозапин, дигидроэрготамин, эрготамин, энкаинид, флекаинид, пироксикам, пропафенон, клонидин, рифабутин, терфенадин)	Повышение концентрации ЛС, метаболизирующихся с участием цитохрома Р450
Пероральные контрацептивы, теофиллин	Уменьшение эффективности пероральных контрацептивов, теофиллина

Группы и ЛС	Результат
Дексаметазон, карбамазепин, рифабутин, рифампин, фенитоин, фенобарбитал, курение	Снижение эффективности ритонавира
Диазепам, золпидем, мидазолам, тризолам, флуразепам, хлоразепам, эстазолам	Повышение риска развития нарушения дыхания, астении
Зидовудин, сульфаметоксазол, теофиллин, этинилэстрадиол	Уменьшение AUC зидовудина (на 26%), сульфаметоксазола (на 20%), теофиллина (на 45%), этинилэстрадиола (на 41%)
Индинавир, кларитромицин, саквинавир, рифабутин и его метаболит, триметоприм	Увеличивает AUC этих ЛС

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, анорексия, абдоминальные боли, сухость во рту, диспепсия, отрыжка, метеоризм, раздражение гортани, потеря вкусовых ощущений, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипертриглицеридемия.
- **ЦНС —** страх, бессонница, парестезия, астенический синдром, головная боль, головокружение, сонливость.
- **Система кроветворения —** анемия, снижение гематокрита, эритропения, лейкопения, нейтропения, эозинофилия.
- **Опорно-двигательный аппарат** — миалгия.
- **Дыхательная система —** кашель, фарингит.
- **Кожные покровы —** папулезная сыпь, зуд, потливость.
- **Другие реакции —** лихорадка, аллергические реакции, снижение веса, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды.

Передозировка

Симптомы: парестезии, многократная рвота, диарея, дегидратация (снижение АД, нарушение функции почек); астенический синдром.

Лечение: промывание желудка и кишечника, диализ с адсорбентом (активированным углем) с последующим приемом внутрь.

Синонимы

Норвир (Великобритания)

Рифампицин (Rifampicin)

Рифамицины

Капс. 150 мг; 300 мг; 450 мг
Р-р д/ин. 150 мг

Антимикробная активность

Рифампицин обладает широким спектром антимикробного действия. Является противотуберкулезным ЛС первого ряда. **Активен** в отношении *M. tuberculosis, Brucella spp., C. trachomatis, L. pneumophila, R. typhi, M. leprae, Staphylococcus spp.* (в т.ч. пенициллиназопродуцирующих и многих метициллинорезистентных штаммов), *Streptococcus spp., Clostridium spp., B. anthracis*, менингококков, гонококков. **Менее активен** в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Действует на внутриклеточно и внеклеточно расположенные микроорганизмы. Селективно ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных микроорганизмов. При монотерапии относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

Фармакокинетика

Всасывание быстрое. Прием пищи уменьшает всасывание. При приеме внутрь натощак в дозе 600 мг максимальная концентрация в крови (10 мг/л) достигается через 2—3 ч. При в/в введении терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8—12 ч.

Связывание с белками плазмы — 84—91%.

Быстро **проникает** в ткани и жидкие среды организма. Наибольшая концентра-

ция определяется в печени и почках. Проникает в костную ткань. Концентрация в слюне составляет 20% от плазменной. Объем распределения — 1,6 л/кг у взрослых и 1,1 л/кг — у детей. Проникает через ГЭБ только при воспалении мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода — 33% от концентрации в плазме матери). Выделяется с грудным молоком.

Биотрансформируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита — 25-О-деацетилрифампицина.

$T_{1/2}$ после приема внутрь в дозе 300 мг — 2,5 ч, в дозе 600 мг — 3—4 ч, в дозе 900 мг — 5 ч. $T_{1/2}$ после многократного приема 600 мг укорачивается до 1—2 ч.

Выводится преимущественно с желчью (80% — в виде метаболита); почками — 20%.

Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение $T_{1/2}$.

Показания

- Туберкулез (в составе комбинированной терапии).
- Лепра (в комбинации с дапсоном — мультибациллярные типы заболевания).
- Стафилококковые инфекции (оксациллинорезистентные) — в качестве альтернативы ванкомицину и обязательно в комбинации с другими антибиотиками.
- Бруцеллез (в составе комбинированной терапии с доксициклином).
- Менингококковый менингит (профилактика у лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшими менингококковым менингитом; у бациллоносителей *N. meningitidis*).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Желтуха.
- Недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

- На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.
- В/в инфузию проводят под контролем АД; при длительном введении возможно развитие флебита.
- Для предотвращения развития резистентности стафилококков необходимо применять в комбинации с другими антимикробными ЛС (с учетом чувствительности; наиболее часто — с ципрофлоксацином или ко-тримоксазолом.
- Терапия в период беременности (особенно в I триместре) возможна только по жизненным показаниям. При назначении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного. В этом случае назначают витамин К.
- Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

Особенности применения

- В случае развития гриппоподобного синдрома, не осложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, одышкой, шоком и почечной недостаточностью, у пациентов, получающих ЛС по интермиттирующей (прерывистой) схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневный прием. В этих случаях дозу увеличивают медленно: в первый день назначают 75—150 мг, а нужной терапевтической дозы достигают за 3—4 дня. В случае если отмечены указанные выше серьезные осложнения, рифампицин отменяют. Необходимо контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение ГКС.
- В случае профилактического применения у бациллоносителей менингококка необходим строгий контроль за пациентами для того, чтобы своевременно вы-

явить симптомы заболевания в случае возникновения резистентности к рифампицину.

- При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени.
- Прием противотуберкулезных ЛС 2—3 р/нед (а также в случае обострений заболевания или неэффективности терапии) следует осуществлять под контролем медицинского персонала.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Снижение биодоступности рифампицина*
Антиаритмики (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид)	Уменьшение активности антиаритмиков***
Антихолинергические ЛС	Снижение биодоступности рифампицина*
Бензодиазепины, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, гормональные контрацептивы, ГКС, непрямые антикоагулянты, ЛС половых гормонов, ЛС наперстянки	Уменьшение активности перечисленных ЛС***
Опиаты	Снижение биодоступности рифампицина*
ЛС ПАСК, содержащие алюминий	Возможно нарушение всасывания**
Азатиоприн, гексобарбитал, дапсон, итраконазол, нортриптилин, теофиллин, фенитоин, хлорамфеникол, циклоспорин А, циметидин	Уменьшение активности перечисленных ЛС***
Изониазид и/или пиразинамид	Повышение частоты и тяжести нарушений функции печени у пациентов с предшествующим заболеванием печени.
Кетоконазол	Снижение биодоступности рифампицина* и уменьшение активности кетоконазола***

* При одновременном приеме внутрь.
** Интервал между приемами не менее 4 ч
*** Вследствие индукции микросомальных ферментов печени и ускорения метаболизма одновременно применяемых ЛС.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, анорексия, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.
- **Аллергические реакции —** крапивница, эозинофилия, отек Квинке, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.
- **Система кроветворения** — лейкопения.
- **ЦНС —** головная боль, атаксия, дезориентация.
- **Мочевыводящая система —** нефронекроз, интерстициальный нефрит.
- **Другие реакции —** дисменорея, индукция порфирии; снижение остроты зрения, мышечная слабость; при интермиттирующей или нерегулярной терапии или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Внутрь принимают натощак, за 30 мин до еды.

В/в капельно вводят при остро прогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, тяжелых стафилококковых инфекциях, при необходимости быстрого создания высоких концентраций ЛС в крови и в очаге инфекции, в случаях, когда прием ЛС внутрь затруднен или плохо переносится пациентами.

Для приготовления раствора для в/в введения 0,15 г растворяют в 2,5 мл воды для инъекций, энергично встряхивают до полного растворения; полученный раствор смешивают со 125 мл 5% раствора глюкозы. Скорость введения — 60—80 кап/мин.

Детям и новорожденным для лечения туберкулеза (в комбинации, как минимум, с одним противотуберкулезным ЛС — изониазид, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин) рифампицин назначают в дозе 10—20 мг/кг/сут; **максимальная суточная доза** — 600 мг.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (лепроматозного, пограничного, лепроматозного и пограничного) внутрь —

10 мг/кг 1 р/мес в комбинации с дапсоном (1—2 мг/кг/сут) и клофазимином (50 мг через день + 200 мг 1 р/мес). Минимальная продолжительность лечения — 2 года.

Для лечения стафилококковых инфекций, вызванных оксациллинорезистентными штаммами (в комбинации с другими антимикробными ЛС) детям и новорожденным — 10—20 мг/кг, кратность приема — 2 р/сут.

Для профилактики менингококкового менингита разовые дозы для детей — 10 мг/кг; для новорожденных — 5 мг/кг, кратность приема — 2 р/сут.

Режим дозирования при нарушении функции печени

Пациентам с нарушениями выделительной функции почек и сохранной функцией печени коррекция дозы для приема внутрь требуется только в том случае, когда она превышает 600 мг/сут.

Передозировка

Симптомы: отек легких, спутанность сознания, судороги.

Лечение: отмена ЛС, промывание желудка.

Синонимы

Бенемицин (Польша), Макокс (Индия), Р-цин (Индия), Римпин (Индия), Рифамор (Югославия), Рифацин (Индия), Тибицин (Индия), Эремфат 600 (Германия)

Ровамицин (Rovamycin)

RHONE-PÔULENC RORER (Франция)

Спирамицин (Spiramycin)

Макролиды

Табл.п/о 1,5 млн МЕ, 3 млн МЕ
Лиоф. порошок д/приготовления р-ра для в/в введения

Антимикробная активность

Природный антибиотик из группы макролидов, действует бактериостатически (при использовании в высоких дозах может действовать бактерицидно в отношении более чувствительных штаммов): подавляет синтез белка в микробной клетке за счет обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом, что приводит к блокаде реакций транспептидации и транслокации.

Активен в отношении: *Staphylococcus spp.* (в т.ч. штаммы *S. aureus*, чувствительные к метициллину), *Streptococcus spp., R. equi, B. catarrhalis, B. pertussis, H. Pylori, C. Jejuni, C. diphtheriae, M. pneumoniae, Coxiella, Chlamydia spp., B. Burgdorferi, Leptospira, P. acnes, spp., Actinomyces, Eubacterium, Porphyromonas, Mobiluncus, M. Homonis, Pneumococcus, Meningococcus, L. monocytogenes, Clostridium spp., Treponema spp., T. gondii.*

Умеренно чувствительны: *H. Influenzae, N. gonorrhaeae, Vibrio, L. pneumophila, U. urealyticum.*

Микроорганизмы с неустойчивой чувствительностью: *Campylobacter coli, enterococci, Peptostreptococcus, C. perfingens.*

Фармакокинетика

После в/в введения 1,5 млн МЕ путем одночасовой инфузии Cmax составляет 2,3 мг/мл. Период полувыведения — 5 ч. При введении 1,5 млн МЕ каждые 8 ч равновесная концентрация достигается к концу второго дня (Cmax=3 мк/мл, Cmin=0,5 мк/мл). Не проникает в СМЖ, хорошо проникает в ткани и жидкости организма (в т.ч в грудное молоко). Концентрация в легких — 20—60 мкг/г, в миндалинах — 20—80 мкг/г, в синусах при воспалении — 75—110 мкг/г, в костной ткани — 5—100 мкг/г. Проникает через плацентарный барьер (концентрация в крови плода составляет 50% концентраций в сыворотке крови матери). Концентрации в ткани плаценты в 5 раз выше, чем соответствующие концентрации в сыворотке крови. Высокие концентрации достигаются в желчи (в 15—40 раз выше, чем в сыворотке крови), полиморфноядерных лейкоцитах.

Очень медленно **метаболизируется** в печени и **выводится** с желчью (более 80% дозы) и почками (4—14%); возможна кишечно-печеночная рециркуляция.

Показания
- Токсоплазмоз во время беременности (в качестве альтернативного средства).
- Бактериальные инфекции (препарат второго выбора), вызванные чувствительными микроорганизмами.
- Острая внебольничная пневмония (в т.ч. атипичная, вызванная *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella*).
- Обострение хронического бронхита.
- Синусит.
- Тонзиллит.
- Отит.
- Остеомиелит.
- Простатит.
- Уретриты различной этиологии.
- Инфекции кожи: рожа, инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмоны (в т.ч. в стоматологии).
- Профилактика менингококкового менингита.
- Профилактика рецидивов острого суставного ревматизма.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (для в/в инфузий).
- Период лактации.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Алкалоиды спорыньи	Нежелательное сочетание
Леводопа/карбидопа	Увеличение $T_{1/2}$ леводопы

Побочные эффекты
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея; очень редко — возникновение псевдомембранозного колита.
- **Со стороны печени** — очень редко возможны изменения функциональных проб печени.
- **Со стороны органов кроветворения** — очень редкие случаи развития острого гемолиза.
- **Со стороны периферической и центральной нервной системы** — редко возникающие парестезии, проходящие самостоятельно во время лечения.
- **Аллергические реакции** — кожная сыпь, уртикарии, зуд. Очень редко — ангионевротический отек, анафилактический шок.
- **Другие** реакции — болезненность в месте в/в введения; редко возникающее и умеренно выраженное раздражение по ходу вены, которое только в исключительных случаях может потребовать прекращения лечения.

Способ применения и дозы
Внутрь: 2—3 табл. по 3 МЕ или 4—6 табл. 1,5 МЕ 2—3 р/ сут. Детям весом более 40 кг — от 150000 МЕ/кг/сут до 300000 МЕ/кг/сут, разделив на 2—3 приема. Табл. 3,0 МЕ у детей не применяются.

В/в капельно (в течение 1 ч): только взрослым, растворив содержимое флакона в 4 мл воды для инъекций, добавляют к 100 мл 5% глюкозы. При пневмонии — 1500000 МЕ каждые 8 ч, в тяжелых случаях — дозу удваивают.

Регистрационные удостоверения:
П №013418/02-2002 от 17.01.02
(лиоф. порошок д/приготовления р-ра для в/в введения)
П №013418/01-2001 от 15.10.01
(табл.п.о. 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ)

Рокситромицин (Roxithromycin)

Макролиды

Табл.п.о.150 мг и 300 мг
Табл. дисперг. детск. 50 мг

Антимикробная активность
Полусинтетический антибиотик группы макролидов для приема внутрь. По химической структуре относится к 14-членным макролидам. Оказывает бактериостатическое действие: связываясь с 50S субъединицей рибосом, ингибирует реакции транслокации и транспептидации, процесс образования пептидных связей между аминокислотами и пептидной цепью, тормозит биосинтез белка рибосомами, в результате чего угнетает рост и размножение бактерий. Стабилен в кислой среде.

Активен в отношении: стрептококков группы А и В, в т.ч. *S. pyogenes, S. agalactiae, S. mitis, S. saunguis, S. viridans, S. pneumoniae, S. aureus, S. epidermidis* и других коагулазонегативных стафилококков; *N. meningitidis; M. catarrhalis; B. pertussis; L. monocytogenes; C. diphtheriae; Clostridium spp.; M. pneumoniae; P. multocida; U. urealyticum; C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci; L. pneumophila; Campylobacter spp.; G. vaginalis.*

Менее активен в отношении: *E. faecalis; H. influenzae; B. fragilis* и *V. cholerae.*

Не активен: в отношении *Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.*

Фармакокинетика

Всасывается быстро. C_{max} после приема внутрь 150 мг — 6,6 мг/л, T_{Cmax} — 2,2 ч, после приема 300 мг — 9,6 мг/л и 1,5 ч, соответственно. У детей C_{max} (при двухкратном приеме 2,5 мг/кг/сут) — 8,7—10,1 мг/л и достигается через 2 ч. Прием с интервалом в 12 ч обеспечивает сохранение эффективных концентраций в крови в течение 24 ч. Хорошо проникает в легкие, в небные миндалины и предстательную железу, внутрь клеток, особенно в нейтрофильные лейкоциты и моноциты, стимулируя их фагоцитарную активность. Практически не проникает через ГЭБ. **Метаболизируется** частично. $T_{1/2}$ — 10,5—14 ч, у детей в возрасте от 1 мес до 13 лет — до 20 ч. **Выводится** преимущественно с фекалиями (более 50% активного вещества), остальная часть — почками (10%), легкими (15%).

Показания

- Внебольничные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, бронхит, пневмония, бактериальные обострения при ХОБЛ, панбронхиолит, бронхоэктазы).
- Инфекции ЛОР-органов (тонзиллит, синусит, средний отит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, флегмона, фурункулы, фолликулит, импетиго, пиодермия).
- Урогенитальные инфекции (уретрит, эндометрит, цервицит, вагинит, в т.ч. инфекции, передающиеся половым путем, кроме гонореи).
- Инфекции полости рта (периодонтит).
- Инфекции костей (периостит, хронический остеомиелит).
- Скарлатина, дифтерия, коклюш, трахома, мигрирующая эритема, бруцеллез.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Грудной возраст (до 2 мес).

Предостережения

При печеночной недостаточности осуществлять контроль функции печени.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямые	Снижение эффективности антикоагулянтов
Астемизол	Увеличение сывороточных концентраций астемизола (удлинению интервала QT и/или тяжелые аритмии)
Дигоксин	Увеличение всасывания дигоксина
Цизаприд	Увеличение сывороточных концентраций цизаприда (удлинению интервала QT и/или тяжелые аритмии)
Мидазолам	Увеличение $T_{1/2}$ мидозалама (усиление и увеличение продолжительности действия)
Эрготамин	Возможно развитие некроза тканей конечностей

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, анорексия, изменение вкуса, абдоминальные боли, запор/диарея (редко с кровью).
- **Печень** — повышение активности "печеночных" трансаминаз, гиперкреатининемия, холестатический или гепатоцеллюлярный острый гепатит.
- **ЦНС** — головокружение, головная боль, парестезии, нарушение зрения и обоняния, шум в ушах.

- **Аллергические реакции** — ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, слабость, анафилактический шок; сыпь, гиперемия, экзема.

Способ применения и дозы

Внутрь, взрослым — 150 мг 2 р/сут, утром и вечером, до еды или 300 мг однократно. Курс лечения — от 5—12 дней при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов, до 2—2,5 мес — при хроническом остеомиелите. При хламидийной и микоплазменных пневмониях — 14 дней, при легионеллезной пневмонии — до 21 дня. При печеночной недостаточности — 150 мг 1 р/сут.

Детям (оральная суспензия) — 5—8 мг/кг/сут (в зависимости от массы тела, вида возбудителя и тяжести инфекционного процесса), не более 10 дней.

Передозировка

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение, специфического антидота не существует.

Синонимы

БД-Рокс (Индия), Брилид (Россия), Роксид (Индия), Рокситромицин Лек (Словения), *Рулид (Франция)*, Рулицин (Индия)

Рулид (Rulid)

Laboratoires ROUSSEL-DIAMANT (Франция)

Рокситромицин (Roxithromycin)

Макролиды

Табл.п/о150 мг
Табл. п/о 50 мг и 100 мг (детская форма)

Антимикробная активность

Полусинтетический антибиотик группы макролидов для приема внутрь. Оказывает бактериостатическое действие: связываясь с 50S субъединицей рибосом, ингибирует реакции транслокации и транспептидации, процесс образования пептидных связей между аминокислотами и пептидной цепью, тормозит биосинтез белка рибосомами, в результате чего угнетает рост и размножение бактерий.

Активен в отношении: *Streptococcus* группы *A* и *B*, в т.ч. *S. pyogenes, S. agalactiae, S. mitis, S. saunguis, S. viridans, S. pneumoniae; N. meningitidis; B. catarrhalis; B. pertussis; L. monocytogenes; C. diphtheriae; Clostridium spp.; M. pneumoniae; P. multocida; U. urealyticum; C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci; L. pneumophilia; Campylobacter spp.; G. vaginalis*. **Менее активен** в отношении*: H. influenzae; B. fragilis и V. cholerae*. **Не активен**: *nterobacteriaceae spp., Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.* Стабилен в кислых средах.

Фармакокинетика

Всасывается быстро. C_{max} после приема внутрь 150 мг — 6,6 мг/л, T_{Cmax} — 2,2 ч. У детей C_{max} (при двухкратном приеме 2,5 мг/кг/сут) — 8,7—10,1 мг/л и достигается через 2 ч. Прием с интервалом в 12 ч обеспечивает сохранение эффективных концентраций в крови в течение 24 ч. Хорошо проникает в легкие, в небные миндалины и предстательную железу, внутрь клеток, особенно в нейтрофильные лейкоциты и моноциты, стимулируя их фагоцитарную активность. Практически не проникает через ГЭБ. **Метаболизируется** частично. $T_{1/2}$ — 10,5—14 ч. **Выводится** преимущественно с фекалиями (более 50% активного вещества), остальная часть — почками (10%), легкими (15%).

Показания

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, бронхит, пневмония, бактериальные обострения при ХОБЛ).
- Инфекции ЛОР-органов (тонзиллит, синусит, средний отит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа, флегмона, фурункулы, фолликулит, импетиго, пиодермия).
- Инфекции мочевыводящих путей (уретрит, эндометрит, цервицит, вагинит, в т.ч. инфекции, передающиеся половым путем, кроме гонореи).
- Инфекции в одонтологии.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Беременность.
- Период лактации.
- Возраст до 4-х лет.
- Сочетание с эрготамином и дигидроэрготамином.

Предостережения

При печеночной недостаточности осуществлять контроль функции печени.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямые	Снижение эффективности антикоагулянтов
Астемизол	Увеличение сывороточных концентраций астемизола (удлинение интервала QT и/или тяжелые аритмии)
Дигоксин	Увеличение всасывания дигоксина
Дизопирамид	Повышение сывороточного уровня дизопирамида
Цизаприд	Увеличение сывороточных концентраций цизаприда (удлинение интервала QT и/или тяжелые аритмии)
Мидазолам	Увеличение $T_{1/2}$ мидозалама (усиление и увеличение продолжительности действия)
Пимозид	Увеличение сывороточных концентраций пимозида (удлинение интервала QT и/или тяжелые аритмии)
Терфенадин	Увеличение концентрации терфенадина, что может приводить к развитию тяжелых желудочковых аритмий
Эрготамин	Возможно развитие некроза тканей конечностей

Побочные эффекты

ЖКТ — возможны тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея (очень редко с кровью). В отдельных случаях наблюдались симптомы панкреатита.

Печень — повышение активности "печеночных" ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ); холестатический или гепатоцеллюлярный острый гепатит; возможно небольшое изменение вкуса и/или запаха.

ЦНС — головокружение, головная боль, парестезии.

Анафилактические реакции — ангионевротический отек, бронхоспазм, слабость, редко — анафилактический шок.

Кожные реакции — сыпь, покраснения, уртикарии.

Возможно развитие суперинфекции, ввиду роста нечувствительных микроорганизмов.

Способ применения и дозы

Внутрь, взрослым — 150 мг 2 р/сут, утром и вечером, до еды или 300 мг однократно. Курс лечения — 5—12 дней при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов. При хламидийной и микоплазменных пневмониях — 14 дней, при легионеллезной пневмонии — до 21 дня. При печеночной недостаточности — 150 мг 1 р/сут.

Передозировка

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение. Специфического антидота не существует.

Регистрационные удостоверения:
П №011775/01-2000 от 16.03.00
(табл.п.о. 150 мг)
П №011775/03-2002 от 15.05.02
(табл. п.о. 50 мг и 100 мг)

Саквинавир (Saquinavir)

Ингибиторы протеаз

Капс. 0,2 г

Антимикробная активность

Активен в отношении ВИЧ. В отличие от нуклеозидных аналогов, действует непосредственно на фермент-мишень вируса и не нуждается в метаболической активации. Активен в наномолярных концентрациях и *in vitro*, имеет высокий противовирусный терапевтический индекс (свыше 1000). Оказывает добавочное синергидное

действие на ВИЧ-1 в двойных и тройных комбинациях с различными ингибиторами обратной транскриптазы (включая зидовудин, залцитабин, диданозин), без усиления цитотоксичности. Перекрестной резистентности между саквинавиром и ингибиторами обратной транскриптазы не возникает. Устойчивые к зидовудину изоляты ВИЧ-1 полностью чувствительны к саквинавиру.

Фармакокинетика

Всасывается из ЖКТ — 30%, **биодоступность** — 4% (эффект "первого" прохождения через печень). Прием пищи увеличивает время достижения максимальных концентраций в крови с 2,4 ч до 3,8 ч и значительно повышает их значение (от 3 до 35,5 нг/мл).

Хорошо **распределяется** по тканям организма. **Объем распределения** — 700 л.

Связывается с белками плазмы — 98%, не зависит от концентрации ЛС (15—700 нг/мл).

Подвергается значительному печеночному **метаболизму**. Метаболизм до моно- и дигидроксилированных производных опосредуется через систему цитохрома P450, при этом печеночный метаболизм более чем на 90% осуществляется специфическим изоферментом CYP3A4.

Кумулирует при многократном приеме 25—600 мг 3 р/сут. В равновесном состоянии AUC возрастает на 150% по сравнению с таковой после однократного приема.

Выводится через кишечник — 96%.

Показания

- СПИД: в составе комбинированной терапии залцитабином и/или зидовудином для лечения взрослых пациентов, на выраженной стадии ВИЧ-инфекции с числом CD4-клеток не более 300 мкл.
- Монотерапия пациентов с непереносимостью аналогов нуклеозидов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда.
- Печеночная недостаточность.

Предостережения

Во время лечения следует:

- учитывать, что у пациентов с легкой и умеренной печеночной или почечной недостаточностью применение саквинавира не сопровождается лабораторными признаками ухудшения ее функции;
- знать, что терапия саквинавиром не излечивает ВИЧ-инфекцию и у пациентов могут возникать СПИД-ассоциированные заболевания, в т.ч. оппортунистические инфекции;
- информировать пациентов о том, что у них могут возникать явления токсического действия одновременно назначаемых ЛС типа залцитабина и зидовудина;
- учитывать, что у пациентов с гемофилией типа А и В отмечается высокий риск усиления кровотечений и образования спонтанных гематом, у пациентов, получающих ингибиторы протеазы, описаны случаи впервые выявленного сахарного диабета, гипергликемии или декомпенсации имеющегося диабета.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- детского возраста (до 13 лет — инвираза, до 16 лет — фортоваза);
- пожилого возраста (старше 60 лет);
- при беременности;
- кормлении грудью;
- хронической почечной недостаточности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Ингибиторы изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазол, флуконазол, итраконазол, миконазол)	Увеличение концентрации саквинавира в крови, без изменения $T_{1/2}$ и скорости всасывания
Индукторы "печеночных" ферментов (в т.ч. рифампицин, рифабутин, фенитоин, карбамазепин, невирапин, фенобарбитал, дексаметазон)	Снижение плазменной концентрации саквинавира, уменьшение его эффективности
Седативные средства, метаболизирующиеся CYP3A4 (мидазолам, триазолам)	Увеличение седативного эффекта

Группы и ЛС	Результат
Соединения, являющиеся субстратом для CYP3A4 (нифедипин, верапамил, дилтиазем, клиндамицин, дапсон, хинидин, производные спорыньи, циклоспорин, фентанил, алфентанил, алпразолам, триазолам, дизапирамид, ловастатин, симвастатин)	Повышение концентрации в плазме этих ЛС
Дексаметазон	Снижение концентрации саквинавира в крови
Индинавир, нелфинавир, ритонавир, кларитромицин, терфенадин	Увеличение AUC и C_{max} саквинавира и перечисленных ЛС
Кетоконазол	Повышение концентраций саквинавира в крови в 3 раза
Ловастатин, симвастатин	Возможно значительное увеличение концентрации (следует избегать одновременного применения)
Силденафил	Увеличение концентрации саквинавира в 2—11 раз

Одновременный прием сока грейпфрута снижает концентрацию саквинавира в крови.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, диарея, абдоминальные боли, тошнота, гепатит, повышение активности "печеночных" трансаминаз, желтуха.
- **Аллергические реакции —** сыпь, зуд.
- **ЦНС —** головная боль, периферическая нейропатия, спутанность сознания, атаксия, слабость, головокружение, эпилептические припадки, онемение конечностей, астенический синдром.
- **ССС —** тромбофлебит.
- **Опорно-двигательный аппарат** — оссалгия, миалгия.
- **Другие реакции —** фарингит, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), дерматит, гемолитическая анемия.
- **При сочетании с залцитабином** (дополнительно): парестезии, бессонница, рвота, стоматит, нарушение аппетита.
- **С зидовудином**: приливы, изменения пигментации, спутанность сознания, гипермоторика кишечника, сухость во рту, эйфория, бессонница, раздражительность, обесцвечивание кала, глоссит, ларингит, задержка мочи, анорексия, ксерофтальмия, нейтропения, миелолейкоз (через 2 мес после прекращения лечения).
- **С залцитабином и зидовудином:** повышенная потливость, спутанность сознания, нарушения зрения, снижение интеллекта, эйфория, диспепсия, запор, отрыжка, глоссит, фарингит, одышка, лихорадка, истощение, изменение вкусовых ощущений, панкреатит, депрессия; гепатомегалия, стеатоз и лактоацидоз неясного генеза; увеличение активности КФК, гипогликемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипер- и гипокальциемия, гипофосфатемия, гипербилирубинемия, гипокалиемия, гипер- и гипонатриемия, анемия, тромбоцитопения.

Способ применения и дозы

Внутрь не позже, чем через 2 ч после еды.

Если комбинированная терапия включает др. ингибиторы протеазы, может потребоваться уменьшение дозы.

Синонимы

Инвираза (Швейцария), Фортоваза (Германия)

Салин (Salin)

Sagmel, Inc. (США)

Натрия хлорид (Sodium chloride)

Средство заместительной терапии в ринологии

Увлажняющий спрей для носа.

Состав. Активным ингредиентом является высокоочищенный, стабилизированный 0,65% раствор натрия хлорида, изотонич-

ный по отношению к носовому секрету и физиологически совместимый со слизистой оболочкой полости носа.

Вспомогательные ингредиенты: натрия гидрокарбонат, фенил карбинол, вода очищенная.

Не содержит гормональных и сосудосуживающих ингредиентов.

Фармакологическое действие

Предназначен для лечения различных форм ринита, синусита, состояний после оперативных вмешательств в полости носа и околоносовых пазухах. При использовании локальных сосудосуживающих средств, кислородотерапии Салин используется как препарат сопровождения. Применяется для гигиенического ухода за полостью носа младенцев, детей и взрослых.

Обеспечивает естественную влажность слизистой оболочки носа. Восстанавливает подвижность ворсинок реснитчатого эпителия, разжижает густую слизь, размягчает сухие корки и способствует их легкому удалению. Стимулирует защитные свойства слизистой оболочки. Улучшает дыхание через нос. Буферные вещества, входящие в состав, приближают pH раствора к pH естественной секреторной жидкости слизистой оболочки носа и поддерживают этот показатель на постоянном уровне.

Применение

Спрей в нос 6—8 р/сут.

Особые указания

Эффективный безопасный солевой спрей. Не имеет противопоказаний и ограничений по длительности применения. Предназначен младенцам, детям и взрослым. Используется как спрей или капли. Сокращает период реабилитации, позволяет снизить дозу и частоту использования сосудосуживающих средств местного действия. Не вызывает жжения и раздражения слизистой носа.

Регистрационное удостоверение
№ 010249 от 16.06.1998

Сизомицин (Sisomicin)

Аминогликозиды

Р-р д/ин. 1%; 5%

Антимикробная активность

Антибиотик широкого спектра действия по активности превосходит гентамицин. **Активен** в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, **не действует** на *Bacteroides spp.* и др. анаэробы, вирусы, простейшие.

Связывается со специфическими белками — рецепторами на 30S субъединице рибосомы: нарушает образование инициирующего комплекса (матричная РНК — 30S субъединица рибосомы), изменяет считывание информации с ДНК, способствуя синтезу дефектных белков, а также вызывает разобщение полирибосом, затрудняющее синтез белка. В более высокой концентрации повреждает цитоплазматические мембраны и обусловливает гибель клетки.

Фармакокинетика

После приема внутрь плохо **всасывается** из ЖКТ, при в/м введении — быстро. Время достижения максимальных концентраций в крови — 0,5—1 ч. В терапевтических концентрациях обнаруживается в крови в течение 8—12 ч. Плохо проникает через ГЭБ, при менингите обнаруживается в СМЖ. $T_{1/2}$ в крови — 6 ч.

Биотрансформируется в печени путем конъюгации с глюкороновой кислотой.

Выведение — почками в неизмененном виде, путем клубочковой фильтрации; в моче при этом создается высокая концентрация ЛС. Не кумулирует в организме.

Показания

Применяется исключительно для лечения госпитальных инфекций различной локализации преимущественно в комбинации с другими антибиотиками (наиболее часто — пенициллинами, цефалоспоринами). В виде монотерапии назначение оправдано только при мочевых инфекциях.

- Гнойно-септические заболевания (сепсис, менингит, перитонит).
- Инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит).
- Инфицированные ожоги.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Азотемия (остаточный азот в крови выше 100 мг%).
- Заболевания слухового и вестибулярного аппаратов, связанные с невритом VIII пары черепномозговых нервов.
- Миастения.

Предостережения

Детям раннего возраста (первые недели жизни) — применяют только по жизненным показаниям.

Во время лечения следует:

- контролировать функцию почек, печени, вестибулярного аппарата и слуха (не реже 1 р/нед), концентрацию сизомицина в крови, которая не должна превышать 6 мкг/мл;
- учитывать, что раствор для приема внутрь можно назначать пациентам сахарным диабетом, т.к. он не содержит глюкозы.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Диуретики, курареподобные средства	Повышение риска развития побочных эффектов
ЛС, оказывающие ото- и нефротоксическое действие (стрептомицин, канамицин, гентамицин, флоримицин, мономицин, ристомицин, полимиксин В)	Повышение риска развития побочных эффектов

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, отек.
- **ЖКТ —** повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия.
- **Органы чувств —** ототоксичность (вестибулярные и лабиринтные нарушения, снижение слуха).
- **Мочевыделительная система —** нефротоксичность (протеинурия, азотемия, олигурия).
- **Другие реакции:** при в/в введении — перифлебит, флебит, редко — послабляющее действие.

Способ применения и дозы

В/м или **в/в** капельно.

Растворы сизомицина готовят непосредственно перед введением. Для в/в капельного введения добавляют к разовой дозе антибиотика для взрослых 50—100 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида и 30—50 мл 5% раствора глюкозы для детей. Скорость введения взрослым — 60 кап/мин, детям — 8—10 кап/мин. В/в вливания производят 2—3 дня, затем переходят на в/м инъекции.

Разовая доза для взрослых — 1 мг/кг, суточная — 2 мг/кг (вводится в два приема). При тяжелых гнойно-септических заболеваниях разовая доза для взрослых — 1 мг/кг, суточная — 3 мг/кг 3 р/сут. Для новорожденных и детей до 1 года суточная доза — 4 мг/кг (максимальная — 5 мг/кг), 1—14 лет — 3 мг/кг (максимальная — 4 мг/кг), старше 14 лет — доза взрослых. Суточную дозу для новорожденных распределяют на 2 введения, остальным детям — на 3 введения.

Продолжительность лечения составляет у детей и взрослых — 7—10 дней.

Передозировка

Симптомы: токсические реакции (в первую очередь со стороны почек).

Лечение: отмена ЛС, введение кальция хлорида и прозерина; при необходимости пациента переводят на ИВЛ.

Синонимы

Сизомицина сульфат (Россия)

Спарфло® (Sparflo®)

Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Спарфлоксацин (Sparfloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. 200 мг

Антимикробная активность

Спарфлоксацин характеризуется широким спектром антибактериального действия, включающим грамположительные и грамотрицательные бактерии, спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, ряд микроорганизмов с внутриклеточной локализацией. Отмечена активность в отношении *S. aureus (MSSA), S. epidermidis, E. faecalis, E. faecium, S. pneumoniae, S. pyogenes, E. cloacae, E. coli, H. influenzae, K. pneumoniae, K. oxytoca, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, Salmonella spp, B. fragilis, Peptostreptococcus spp., M. pneumoniae, M. tuberculosis, L. pneumophila, C. trachomatis, C. pneumoniae, Acinetobacter spp., Citrobacter diversus, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Salmonella spp., Shigella spp., Y. enterocolitica.*

Фармакокинетика

Спарфлоксацин хорошо всасывается при пероральном приеме, биодоступность составляет 92%, достигает максимальных концентраций в крови через 3—6 ч. После однократного приема 400 мг C_{max} составляет1,3 + 0,2 мкг/мл; V_d — 300 л после приема 400 мг препарата, период полувыведения — около 20 ч. Почечный клиренс неизмененного препарата составляет менее 15% общего клиренса, экскреция спарфлоксацина с мочой колеблется от 5 до 10%, а его метаболита глюкуронида — от 18 до 34,5%.

Показания к применению

Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к препарату.

- Инфекции дыхательных путей (пневмонии, обострения хронических обструктивных заболеваний легких, отиты, синуситы).
- Болезни, передающиеся половым путем (гонорея, хламидиоз).
- Желудочно-кишечные инфекции (инфекции, вызванные шигеллами и сальмонеллами).
- Инфекции почек и мочевыводящих путей (уретриты, циститы, пиелиты).
- Инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные раны, абсцессы, пиодермии, фурункулезы, инфекционные дерматиты).
- Хирургические инфекции.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность в анамнезе к препаратам из класса хинолонов.
- Наличие в анамнезе реакций фоточувствительности.
- Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.
- Одновременный прием антиаритмических препаратов 1а и Ш классов, антигистаминных препаратов (терфенадин, астемизол).

Побочное действие

Спарфло® обычно хорошо переносится больными.

При лечении спарфлоксацином могут возникать следующие, обычно обратимые, побочные явления:

- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея, боли в животе, метеоризм.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение, бессонница.
- **ССС** — удлинение интервала QT, расширение сосудов.
- **Опорно-двигательный аппарат** — артралгии, миалгии.
- **Кроветворная система —** лейкоцитоз.
- **Кожа** — повышенная чувствительность к ультрафиолетовому облучению (фотодерматозы).
- **Влияние на лабораторные показатели** — отмечается незначительное увеличение уровня сывороточных трансаминаз.

Способ применения и дозы

При отсутствии особых предписаний врача рекомендуются следующие ориентировочные дозы.

Первый прием — 2 таблетки по 200 мг (разовый прием) утром независимо от приема пищи, в последующие дни — по 1 таблетке 200 мг 1 р/сут.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического течения и результатов бактериологического исследования, но обычно составляет 10 дней.

Больным с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50 мл/мин) назначают 2 таблетки по 200 мг (разовый прием) в первый день и по 1 таблетке по 200 мг один раз в два дня. При этом продолжительность лечения обычно составляет 9 дней.

Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, запивая жидкостью. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Регистрационное удостоверение
П № 011913/01-2000 от 04.05.2000

Спарфлоксацин (Sparfloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 200 мг

Антимикробная активность

Спарфлоксацин обладает широким спектром антимикробной активности, включающим грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы. В отличие от ранних фторхинолонов имеет более высокую активность в отношении грамположительных микробов и атипичных микроорганизмов.

Наиболее активен в отношении: семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Salmonella, Shigella* и др.), *Vibrio, H. influenzae, Neisseria spp., M. catarrhalis, Brucella spp., Staphylococcus spp., Listeria spp., Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Ureaplasma spp.*

Менее активен в отношении: *G. vaginalis, Mycobacterium, Streptococcus spp.*, некоторых анаэробов (пептококков, пептострептококков).

Слабо активен в отношении: *E. faecalis, P. aeruginosa.* В настоящее время применение спарфлоксацина ограничено, так как в клинической практике есть более безопасные и хорошо переносимые фторхинолоны последнего поколения.

Фармакокинетика

После приема внутрь **всасывается** несколько медленнее других фторхинолонов: максимальный уровень в крови достигается через 3—6 ч. Имеет более длительный период полуэлиминации (16—20 ч), что позволяет применять его 1 р/сут. Биодоступность при приеме внутрь удовлетворительная (60%). В умеренной степени (45%) связывается с белками крови, имеет большой объем распределения. Хорошо **проникает** в большинство органов и тканей, где создаются концентрации, равные сывороточным или их превышающие. Хорошо проникает в клетки макроорганизма (альвеолярные макрофаги), где содержится в концентрациях значительно превышающих внеклеточные. Подвергается **биотрансформации** в печени. **Выводится** с мочой (в неизмененном виде около 10%) и фекалиями (30—50%).

Показания

- Инфекции верхних (острый синусит) и нижних (пневмония, обострение хронического бронхита) дыхательных путей.
- Кишечные инфекции, вызванные сальмонеллами и шигеллами.
- Урогенитальные инфекции — цистит, уретрит, пиелонефрит, простатит.
- Инфекции кожи и мягких тканей, суставов и костей (остеомиелит).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к спарфлоксацину и другим фторхинолонам и хинолонам.
- Детский возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Эпилепсия.
- Удлинение интервала QT на ЭКГ.
- Тяжелая почечная недостаточность.

Предостережения

- Не следует назначать одновременно с другими ЛС, пролонгирующими интервал QT, особенно антиаритмическими ЛС класса 1А и класса III.

- Во время лечения спарфлоксацином следует избегать солнечной инсоляции и УФ-облучения.
- Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

Особенности применения

С осторожностью назначают:

- при тяжелом атеросклерозе сосудов головного мозга;
- при наличии судорожного синдрома в анамнезе;
- при наличии факторов, способствующих развитию аритмий (гипокалиемия, выраженная брадикардия, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий) или наличие аритмий в анамнезе.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и(или) магний; ЛС железа и цинка	Замедление всасывания спарфлоксацина
Антиаритмики классов Ia и III,	Риск удлинения интервала QT
Антидепрессанты трициклические	Риск удлинения интервала QT
Астемизол	Риск удлинения интервала QT
НПВС (кроме ацетилсалициловой кислоты)	Потенциируют риск развития судорог
Метоклопримид	Ускоряет всасывание спарфлокса
Фенотиазин	Риск удлинения интервала QT
Цизаприд	Риск удлинения интервала QT

Побочные действия

- **Фотосенсибилизация** (встречается чаще, чем при применении других фторхинолонов).
- **ССС** — удлинение интервала QT на ЭКГ (более выражено, чем у других фторхинолонов).
- **ЦНС** — беспокойство, тремор, артралгия, миалгия, головная боль, головокружение, бессонница, повышенная утомляемость.
- **Нарушение зрения** (диплопия, нарушение цветовосприятия).
- **Аллергические реакции** — гиперчувствительность.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея, боли в животе, метеоризм, снижение аппетита.
- **Другие реакции** — артропатии, тендиниты.

Способ применения и дозы

Внутрь (обычно 400 мг) **1 р/сут,** не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (ЛС, содержащие катионы металлов, должны приниматься за 2 ч до или после приема спарфлоксацина).

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: антидота нет. Отмена ЛС. Промывание желудка. Адекватная гидратационная терапия. Назначение симптоматических ЛС.

Синонимы

Респара, *Спарфло (Индия)*

Спектиномицин (Spectinomycin)

Аминоциклиты

Пор. д/ин 2 г

Механизм действия

Антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый грибами рода Streptomyces. Аминоциклическое соединение, сходное по структуре с канамицином и гентамицином, не является аминогликозидом и не обладает присущими им токсическими эффектами. Обладая бактериостатическими свойствами, нарушает синтез белка в бактериальной клетке, связываясь с 30S субъединицей рибосом. На чувствительные микроорганизмы в более высоких концентрациях может действовать бактерицидно, нарушая целостность клеточных мембран.

Действует преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы, наиболее активен в отношении Neisseria gonor-

rhoeae, в т.ч. устойчивые, продуцирующие пенициллиназу гонококки или резистентные виды с устойчивостью, опосредованной хромосомами. Не активен в отношении Chlamydia spp. и Treponema pallidum.

Фармакокинетика

После в/м введения быстро и полностью всасывается, после приема внутрь — **абсорбция** низкая. С белками плазмы практически **не связывается**. C_{max} — 1 ч после однократного в/м введения в дозе 2 г и 2 ч — после введения в дозе 4 г; C_{max} составляет 100 мкг/мл и 160 мкг/мл, соответственно, повторные введения незначительно повышают концентрацию в плазме (препарат не кумулирует) при нормальной функции почек. Концентрируется в моче; в слюне распределяется слабо. Объем распределения — 0,33 л/кг.

$T_{1/2}$ — 1—3 ч, полностью **выводится** через 48 ч (преимущественно почками — 75% в неизмененном виде). При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) $T_{1/2}$ — 10—30 ч. Выводится в ходе гемодиализа на 50%.

Показания

- Острый гонорейный уретрит и простатит у мужчин.
- Острый гонорейный цервицит и проктит у женщин, вызванные чувствительными штаммами Neisseria gonorrhoeae при непереносимости бета-лактамов.
- Профилактика после половых контактов с больными гонореей.

Способы применения и дозы

В/м глубоко. При реинфекции или подозрении возможно введение повторной дозы.

Продолжительность лечения при генерализованной форме гонореи составляет 3 дня.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Период новорожденности.

Предостережения

При острой гонорее спектиномицин эффективен в тех случаях, когда предшествующая антибиотикотерапия не имела должного результата.

Во время лечения следует:

- больным проводить серологические тесты на сифилис;
- для предупреждения инфекции половому партнеру-мужчине использовать барьерные методы контрацепции (презерватив);
- для предупреждения реинфекции проводить одновременное лечение партнера;
- учитывать, что рекомендуемый для приготовления спектиномицина растворитель содержит бензиловый спирт, с применением которого связывают развитие синдрома смертельного удушья у новорожденных детей.

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности;
- в период кормления грудью.

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** крапивница, зуд, гиперемия кожи, озноб, лихорадка, анафилактический шок.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, спазмы в животе, повышение активности "печеночных" трансаминаз и ЩФ.
- **Мочевыделительная система —** снижение диуреза, клиренса креатинина, повышение содержания мочевины.
- **Другие реакции —** головокружение, снижение содержания гемоглобина.
- **Местные реакции —** болезненность в месте введения.

Синонимы

Кирин (Кипр), Тробицин (Бельгия)

Спирамицин (Spiramycin)

Макролиды

Табл.п.о. 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ
Пор. лиоф. д/ин 1,5 млн МЕ

Антимикробная активность

Природный антибиотик из группы макролидов, действует бактериостатически (при

использовании в высоких дозах может действовать бактерицидно в отношении более чувствительных штаммов): подавляет синтез белка в микробной клетке за счет обратимого связывания с 50S-субъединицей рибосом, что приводит к блокаде реакций транспептидации и транслокации. По химической структуре относится к 16-членным макролидам.

Активен в отношении: *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., S. pneumoniae, N. meningitidis, N. gonorrhaeae, B. pertussis, C. diphtheriae, L. monocytogenes, Clostridium spp., M. pneumoniae, Chlamydia spp., L. pneumophila, Treponema spp., Leptospira spp., Campylobacter spp., T. gondii.*

Умеренно чувствительны: *H. influenzae.* Устойчивы к спирамицину: *Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp.*

Некоторые штаммы *S. pneumoniae S. aureus*, устойчивые к эритромицину, могут сохранять чувствительность к спирамицину (М-фенотип).

В настоящее время назначают обычно для лечения токсоплазмоза беременных и врожденного токсоплазмоза (в качестве альтернативного средства — комбинация пириметамина с сульфадиазином более эффективна, однако, спирамицин более безопасен — не выявлено тератогенного действия). Спирамицин снижает риск передачи токсоплазмоза от беременной женщины плоду; не влияет на тяжесть болезни у уже инфицированного плода.

В отличие от эритромицина, не стимулирует перистальтику ЖКТ.

Фармакокинетика

Всасывание неполное, **биодоступность** при приеме внутрь — 33—39% (от 10 до 69%). Прием с пищей снижает биодоступность на 50% и увеличивает T_{Cmax}. T_{Cmax} после приема внутрь — 3—4 ч, при в/в введении — к концу инфузии; C_{max} при приеме внутрь в дозе 1 г — 1 мкг/мл, в дозе 2 г — 1,6—3,1 мкг/мл, при в/в введении — 500 мг — 2,3 мкг/мл.

Связь с белками плазмы — 10—25%.

Не проникает в СМЖ, хорошо проникает в ткани и жидкости организма (в т.ч в грудное молоко). Концентрация в легких — 20—60 мкг/г, в миндалинах — 20—80 мкг/г, в синусах при воспалении — 75—110 мкг/г, в костной ткани — 5—100 мкг/г, в селезенке, печени, почках — 5—7 мкг/г. Проникает через плацентарный барьер (концентрация в крови плода составляет 50% концентраций в сыворотке крови матери). Концентрации в ткани плаценты в 5 раз выше, чем соответствующие концентрации в сыворотке крови. Высокие концентрации достигаются в желчи (15—40 раз выше, чем в сыворотке крови), полиморфноядерных лейкоцитах.

Очень медленно **метаболизируется** в печени и **выводится** с желчью (более 80% дозы) и почками (4—14%); возможна кишечно-печеночная рециркуляция.

Показания

- Токсоплазмоз во время беременности (предупреждение инфицирования плода).
- Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:
  - — Внебольничная пневмония (в т.ч. атипичная, вызванная *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella*).
  - — Обострение хронического бронхита.
  - — Острый бронхит.
  - — Синусит.
  - — Тонзиллит.
  - — Отит.
  - — Остеомиелит.
  - — Экстрагенитальный хламидиоз.
  - — Уретриты различной этиологии.
  - — Инфекции кожи: рожа, инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмоны (в т.ч. в стоматологии).
- Инфекции полости рта.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (для в/в инфузий).
- Период лактации.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Алкалоиды спорыньи	Нежелательное сочетание
Леводопа/карбидопа	Увеличение $T_{1/2}$ леводопы

Побочные эффекты
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея.
- **Аллергические реакции** — кожная сыпь, зуд.
- **Другие реакции** — болезненность и флебит в месте в/в введения.

Способ применения и дозы
Внутрь: взрослым — 3 млн МЕ 2 р/сут. При токсоплазмозе — 3 млн МЕ 3 р/сут. Детям весом более 20 кг — 150000 МЕ/кг/сут в 3 приема; до 10 кг — 375000—750000 МЕ 2 р/сут; детям весом 10—20 кг — 750000—1500000 МЕ 2 р/сут; детям массой более 20 кг — 75000 МЕ/кг 2 р/сут.

В/в капельно (1 ч): только взрослым, растворив содержимое флакона в 4 мл воды для инъекций, добавляют к 100 мл 5% декстрозы. При пневмонии — 1,5 млн МЕ каждые 8 ч, в тяжелых случаях — дозу удваивают.

Синонимы
Ровамицин (Франция)

Ставудин (Stavudine)

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Капс. 15 мг; 30 мг; 40 мг
Пор. лиоф. д/сусп. орал. 1 мг/мл

Антимикробная активность
Активен в отношении ВИЧ-1.

Нуклеозидный аналог тимидина. Для подавления репликации ВИЧ *in vitro* на 50% требуется концентрация ставудина 9 мкг/мл. Активность ставудина *in vitro* сходна с таковой зидовудина. Фосфорилируется клеточными ферментами до своей активной формы — ставудина трифосфата. Подавляет обратную транскриптазу ВИЧ, клеточные ДНК-полимеразы (бета- и гамма-), тормозит синтез вирусной и митохондриальной ДНК.

Фармакокинетика
Всасывание при приеме внутрь — быстрое и полное (прием пищи снижает эту величину на 45%). **Биодоступность** — 78—86%. Незначительная часть **связывается** с белками плазмы, около половины — с форменными элементами крови. **Объем распределения**: взрослые — 0,8—1,1 л/кг, дети — около 0,68 л/кг. **Проникает** через ГЭБ.

В организме подвергается биотрансформации: фосфорилируется внутриклеточно до ставудина трифосфата, активного субстрата для обратной транскриптазы ВИЧ.

$T_{1/2}$ у взрослых — 1—1,6 ч, у детей — 0,9—1,1 ч; при хронической почечной недостаточности (КК менее 25 мл/мин) — 4,8 ч. $T_{1/2}$ ставудина трифосфата из клеток — 3,5 ч, при этом 2% трансформируется в тимин, 7% — в полярные метаболиты. **Выводится** почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизменном виде (39%).

Показания
- ВИЧ-инфекция, в т.ч после терапии зидовудином.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Кормление грудью.
- Алкоголизм (активный или в анамнезе).
- Печеночная и/или почечная недостаточность (КК менее 10—15 мл/мин).
- Периферическая нейропатия.

Предостережения
Во время лечения следует:
- контролировать функции печени и почек;
- при развитии симптомов периферической нейропатии, нарушении функции печени и почек (КК 10—15 мл/мин) отменить ЛС; возобновлять терапию возможно только после исчезновения симптоматики.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при беременности;
- хронической почечной недостаточности (КК менее 50 мл/мин);
- детского возраста (до 3 мес — безопасность и эффективность не определены).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
ЛС, вызывающие периферические неврологические расстройства: хлорамфеникол, цисплатин, дапсон, диданозин, этамбутол, этионамид, гидралазин, изониазид, литий, метронидазол, нитрофурантоин, фенитоин, винкристин, залцитабин	Усиление выраженности неврологических расстройств
Диданозин и залцитабин (комбинация)	Суммация эффекта в отношении размножения ВИЧ-1
Зидовудин	Усиление или ослабление эффекта в зависимости от молярных соотношений, в сочетании с зидовудином (в соотношении ставудина и зидовудина 20:1 — антагонизм)

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** сухость во рту, тошнота, рвота, снижение аппетита, абдоминальные боли, диарея, панкреатит; повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, лихорадка.
- **ЦНС —** периферическая нейропатия (онемение, покалывание, боли в ступнях, кистях), астения, головная боль, бессонница, головокружение.
- **Кроветворная система —** нейтропения, тромбоцитопения.
- **Опорно-двигательный аппарат** — артралгия, миалгия.
- **Другие реакции —** озноб.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Курс лечения длительный — до 2 лет.

Дозы уменьшают в 2 раза при возобновлении лечения после развития периферической нейропатии, печеночно-почечной недостаточности (КК в пределах 10—15 мл/мин).

При нарушении функции почек пациентам с массой тела менее 60 кг необходим следующий **режим дозирования** в зависимости от клиренса креатинина:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мг	Кратность введения
26—50	15	2 р/сут
10—25	15	1 р/сут

При нарушении функции почек пациентам с массой тела более 60 кг необходим следующий **режим дозирования**:

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза, мг	Кратность введения
более 50	40	2 р/сут
26—50	20	2 р/сут
10—25	20	1 р/сут

Передозировка

Симптомы: периферическая нейропатия и нарушение функций печени.

Лечение: симптоматическое.

Синонимы

Зерит (Франция)

Стрептомицин (Streptomycin)

Аминогликозиды

Пор. лиоф. д/ин. внутримышечн. 0,5 г; 1 г
Пор. лиоф. д/ин. 0,25 г; 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г; 1 г

Антимикробная активность

Обладает широким спектром действия. **Активен** в отношении *M. tuberculosis*, большинства грамотрицательных бактерий (*E. coli, Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia spp., Klebsiella spp., H. influenzae, Brucella spp., F. tularensis, Y. pestis*). **Менее активен** в отношении *Staphylococcus. spp., Enterobacter spp., E. faecalis.* **Не действует** на *S. pneumoniae*, другие стрептококки и анаэробы. Связывается со специфическими белками—рецепторами на 30S субъединице рибосом микробной клетки, нарушая образование инициирующего комплекса — матричная РНК-30S субъединица рибосомы, что приводит к распаду полирибосом, и как следствие этого — возникают дефекты при считывании информации с ДНК, синтезируются неполноценные белки, что приводит к остановке роста и развития клетки. В более высоких

концентрациях повреждает цитоплазматические мембраны, вызывая гибель клетки.

Фармакокинетика

После приема внутрь плохо **всасывается** из ЖКТ. При в/м введении быстро и полностью всасывается. Максимальные концентрации в крови после в/м введения 1 г (25—50 мг/л) достигаются через 0,5—1,5 ч. **Связывание** с белками плазмы менее 10%. Проникает во внеклеточные жидкости, абсцессы, плевральный выпот, в асцитическую, перикардиальную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости, мочу. Высокие концентрации создаются в почках, печени, легких; низкие — в костной и жировой ткани. **Объем распределения** — 0,26 л/кг. Не проникает через неповрежденный ГЭБ. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизму не подвергается. $T_{1/2}$ в крови — 2—4 ч; у пациентов с почечной недостаточностью значительно повышается. **Выводится** почками (95%) в неизмененном виде.

Показания

- Туберкулез различной локализации.
- Венерическая гранулема.
- Туляремия.
- Бруцеллез.
- Чума.
- Инфекционный эндокардит, вызванный *Enterococcus spp.*, устойчивыми к гентамицину.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Органические поражения VIII пары черепномозговых нервов.
- Облитерирующий эндартериит.
- Ботулизм новорожденных.
- Миастения.
- Паркинсонизм.
- Сердечная недостаточность II—III ст.
- Почечная недостаточность.
- Дегидратация.
- Нарушение мозгового кровообращения.
- Склонность к кровоточивости.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Во время лечения следует

- учитывать, что у пациентов с нарушенной функцией почек суточная доза должна быть уменьшена.

С осторожностью назначать пациентам: при нарушении функции почек (необходимо уменьшение доз).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антимиастенические ЛС	Снижение эффективности антимиастенических ЛС
ЛС для ингаляционного наркоза (галогенированные углеводороды), опиоидные анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами в качестве антикоагулянтов	Усиление нервно-мышечной блокады
Нефро- и ототоксичные ЛС	Усиление нефро- и ототоксических реакций
Индометацин (в/в введение)	Повышение концентрации стрептомицина в крови и увеличение $T_{1/2}$
Метоксифлуран	Повышение риска развития побочных эффектов

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** зуд, гиперемия кожи, сыпь, отек.
- **ЖКТ —** жажда, анорексия, тошнота, рвота, диарея.
- **ЦНС —** головная боль, периферический неврит (ощущение жжения в области лица или полости рта, онемение, покалывание), неврит зрительного нерва, редко — нервномышечная блокада (затруднение дыхания, ночные апноэ).
- **Органы чувств —** ототоксичность (потеря слуха, звон, гудение или ощущение "заложенности" в ушах), вестибулярные и лабиринтные нарушения (дискоординация, головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость).
- **Мочевыделительная система —** нефротоксичность (олигурия, повышение креатинина в крови).
- **Другие реакции —** тахикардия, гиперемия и боль в месте введения.

Способ применения и дозы

В/м, **интратрахеально, интрабронхиально** (в виде аэрозолей), **внутрь** (для местного лечения инфекций ЖКТ).

Максимальные дозы для детей в возрасте до 2 лет — 20 мг/кг/сут; 3—4 года — разовая — 150 мг, суточная — 300 мг; 5—6 лет — разовая — 175 мг, суточная — 350 мг; 7—9 лет — разовая — 200 мг, суточная — 400 мг; 9—14 лет — разовая — 250 мг, суточная — 500 мг.

Для пациентов с сопутствующей артериальной гипертонией и ИБС начальная доза — 250 мг/сут, при хорошей переносимости дозу увеличивают.

При нетуберкулезной этиологии бактериальных инфекционных заболеваниях **продолжительность лечения** 7—10 дней, при лечении туберкулеза — 3 мес и более.

Синонимы

Стрептомицина сульфат (Россия)

Сульперазон (Sulperazone)

Pfizer

Цефоперазон/Сульбактам (Cefoperazone/Sulbactam)

Бета-лактамные антибиотики

Пор. лиоф. д/ин.

Антимикробная активность

Сульперазон — единственный цефалоспорин в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз. Активен в отношении широкого спектра микроорганизмов: грамположительные бактерии — *Staphylococcus aureus* (в т.ч. штаммы, образующие и не образующие пенициллиназы), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический штамм группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический штамм группы В), большинство штаммов бета-гемолитических *Streptococcus spp., Enterococcus faecalis*; грамотрицательные бактерии — *Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae, Proteus mirabilis, Morganelia morganii, Providencia rettgeri, Providencia spp., Serratia spp.* (включая *Serratia marcescens), Salmonella spp., Shigella spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter calcoaceticus, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis; Bordetella pertussis, Yersinia enterocolitica*; анаэробные бактерии — *Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Veillonella spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp.*

Показания

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, синусит, бронхит, пневмония, бронхопневмония, эмпиема, абсцесс легких) и ЛОР-органов (острый средний отит, синусит, ангина).
- Абдоминальные инфекции (перитонит, холецистит, холангит и др.).
- Инфекции мочевыводящих путей, органов малого таза (пиелонефрит, цистит, простатит, эндометрит, гонорея, вульвовагинит).
- Инфекции опорно-двигательного аппарата, в т.ч. остеомиелит.
- Инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцесс, пиодермия, лимфаденит, лимфангиит).
- Сепсис, менингит.
- Профилактика инфекционных осложнений после абдоминальных, гинекологических, кардиоваскулярных и ортопедических операций.

Способы применения и дозы

В/в или **в/м**.

Для в/в введения содержимое флакона растворяют в адекватном объеме 5% водного раствора глюкозы, 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или стерильной воды для инъекций, разводят до 20 мл тем же раствором и вводят в течение 15—60 мин, в/в инъекции — 3 мин; для в/м введения для растворения используют стерильную воду для инъекций. Для получения концентрации цефоперазона

250 мг/мл и более разведение проводят в два этапа: стерильной водой, затем 2% раствором лидокаина до получения 0,5% раствора лидокаина.

Схемы лечения

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами	в/в, в/м	взрослым — по 2—4 г/сут; при тяжелых, упорно протекающих инфекциях — по 8 г/сут; детям — 40—80 мг/кг/сут; при тяжелых, длительно протекающих инфекциях — по 160 мг/кг/сут	взрослым — с интервалом в 12 ч; детям — в 2—4 приема

Максимальная суточная доза для взрослых — 8 г; для детей — 160 мг/кг/сут.

При нарушении функции почек проводят коррекцию дозы, в зависимости от клиренса креатинина.

Режим дозирования при нарушении функции почек

Клиренс креатинина	Способ применения	Доза	Кратность приема
15—30 мл/мин	в/в или в/м	1 г	2 р/сут
менее 14 мл/мин	в/в или в/м	по 500 мг	2 р/сут

Регистрационное удостоверение
П №012160/01-2001 от 05.12.2001

Сульфадиазин (Sulfadiazine)

Сульфаниламиды

Табл. 0,5 г
Крем 1%
Мазь
Аэрозоль наружн. 1%

Антимикробная активность

Антимикробное бактериостатическое средство — сульфадиазин натрия. **Активен** в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*, в т.ч. *S. pneumoniae, Klebsiella spp., E. coli, Shigella spp., C. trachomatis.* Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с ПАБК и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Сульфадиазин серебра — серебряная соль сульфадиазина, предназначенная для местного применения. При нанесении на поврежденные кожные покровы, диссоциирует с высвобождением ионов серебра и сульфаниламида, концентрации которых достаточны для подавления роста, и в то же время, не оказывают повреждающего действия на клетки тканей. Обладает широким спектром антимикробного действия, в который входит большинство микроорганизмов, которые могут инфицировать ожоговов раны: *E. coli, Proteus spp., Staphylococcus spp., Klebsiella spp.*, некоторые виды грибов и дрожжей. Снижает активность SH-содержащих ферментов микробной клетки.

В настоящее время значение сульфаниламидов в медицине не велико из-за наличия более эффективных групп антимикробных ЛС.

Фармакокинетика

При нанесении на раневую поверхность раствора сульфадиазина серебра в периферический и системный кровоток **всасывается** около 10% сульфадиазина и 1% серебра. Нанесение на обширную раневую поверхность сопровождается повышением концентрации сульфадиазина в крови до 10—20 мг/л. Проникает в некротическую ткань. Незначительно испаряется с поверхности раны, не имеет неприятного запаха и легко смывается водой.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Токсоплазмоз.
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Инфицированные поверхностные раны и ожоги со слабой экссудацией, пролежни, трофические и длительно незаживающие язвы (местное применение).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная/печеночная недостаточность.
- Заболевания кроветворных органов.
- Врожденный дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Порфирия.
- Глубокие гнойные раны и ожоги с выраженной экссудацией.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Период новорожденности и грудной возраст (до 3 мес).

Предостережения

Во время лечения следует:

- использовать обильное щелочное питье;
- контролировать анализ крови и мочи;
- у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью регулярно проводить контроль содержания сульфаниламидов в плазме крови;
- учитывать, что соли серебра, вступая в реакции с воздухом, металлами и др. химическими компонентами, особенно при тепловом воздействии, темнеют, поэтому ЛС должно храниться в закрытой таре и вдали от источников тепла;
- части тела, обработанные ЛС, предохранять от действия прямых солнечных лучей.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Анестетики, амиодарон, производные сульфонилмочевины, антикоагулянты, противомалярийные и противосудорожные ЛС, циклоспорин	Усиление побочного действия ЛС
Циметидин	Повышение риска развития лейкопении

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диспепсия, холестатический гепатит.
- **Система кроветворения —** лейкопения, агранулоцитоз.
- **ЦНС —** головная боль.
- **Мочевыделительная система —** интерстициальный нефрит.
- **Аллергические реакции**.
- **Местные реакции —** жжение, зуд, коричневато-серое окрашивание кожи; при длительном применении на больших раневых поверхностях — системные побочные эффекты (лейкопения, головная боль, диспепсия).

Способ применения и дозы

Внутрь, суточная доза принимается однократно.

Наружно наносят на поврежденную поверхность, после очистки раны. Большие поврежденные поверхности кожи закрываются стерильной повязкой, сменяемой 1—2 р/сут. При смене повязок не наблюдается болевых эффектов. Перед каждой повторной аппликацией необходимо удалить предыдущий слой ЛС струей воды или антисептическим ЛС.

Продолжительность лечения при инфекционно-воспалительных заболеваниях составляет 7—14 дней.

Синонимы

Сульфазин (Россия)

Сульфадиметоксин (Sulfadimethoxine)

Сульфаниламиды

Табл. 0,2 г, 0,5 г

Антимикробная активность

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*, в т.ч. *S. pneumoniae, Klebsiella spp., E. coli, Shigella spp., C. trachomatis*.

В настоящее время отмечается высокий уровень устойчивости большинства микроорганизмов к сульфаниламидам, поэтому их современное значение в медицине не велико, так как в клинической практике есть более эффективные и безопасные антимикробные ЛС.

Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением

синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Фармакокинетика
Быстро **всасывается** из ЖКТ, через 30 мин обнаруживается в крови. Время достижения C_{max} — 8—12 ч. Плохо проникает через ГЭБ. **Метаболизм** осуществляется по пути микросомального глюкуронирования, связанного с цитохромом Р450 и НАДФН-зависимого. **Выводится** почками в неизменном виде и в виде метаболитов.

Показания
Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Токсоплазмоз.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Почечная/печеночная недостаточность.
- Хроническая сердечная недостаточность.
- Врожденный дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Порфирия.
- Беременность.

Предостережения
Во время лечения следует:
- использовать обильное щелочное питье;
- контролировать анализ крови и мочи.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Бактерицидные антибиотики, действующие только на делящиеся микроорганизмы, в т.ч. пенициллины и цефалоспорины	Снижение фармакологической эффективности

Побочные эффекты
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диспепсия, холестатический гепатит.
- **Система кроветворения —** лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитоксия.
- **ЦНС —** головная боль, головокружение.
- **Аллергические реакции** (сыпь, крапивница, синдром Лайелла, синдром Стивенса—Джонсона).
- **Фототоксичность**.

Способ применения и дозы
Внутрь, суточная доза принимается однократно.

Продолжительность лечения при инфекционно-воспалительных заболеваниях составляет 7—14 дней.

Синонимы
Сульфадиметоксина таблетки (Россия)

Сульфадимидин (Sulfadimidine)

Сульфаниламиды

Табл. 0,25 г; 0,5 г

Антимикробная активность
Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, *E. coli, Shigella spp., Klebsiella spp., V. cholerae, C. perfringens, B. anthracis, C. diphtheriae, Y. pestis, Chlamydia spp., A. israelii, T. gondii.* Обладает бактериостатическим действием. Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с ПАБК и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и, в конечном итоге, ее активного метаболита — тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

В настоящее время отмечается высокий уровень устойчивости большинства микроорганизмов к сульфаниламидам, поэтому их современное значение в медицине не велико, так как в клинической практике есть более эффективные и безопасные антимикробные ЛС.

Фармакокинетика
Быстро **всасывается** из ЖКТ в кровь (преимущественно в тонкой кишке). **Связывание** с белками плазмы — 75—86%. Хорошо проникает в ткани (в т.ч. легкие, ликвор).

Метаболизируется в печени путем ацетилирования. $T_{1/2}$ в крови — 7 ч. **Выводится** почками путем клубочковой фильтрации. Ацетилированные метаболиты при концентрировании в моче могут выпадать в осадок. Растворимость метаболитов улучшается при подщелачивании мочи.

Показания
Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Дизентерия.
- Токсоплазмоз.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Заболевания кроветворных органов.
- Почечная недостаточность.
- Врожденный дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Гипербилирубинемия у детей (риск развития билирубиновой энцефалопатии).
- Порфирия.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения
Во время лечения следует:
- контролировать периферический анализ крови и функцию почек;
- рекомендовать обильное щелочное питье.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при заболеваниях печени и почек.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Снижение всасывания сульфадимидина
Антикоагулянты непрямого действия, гипогликемические средства (производные сульфонилмочевины), НПВС, фенитоин	Усиление выраженности побочных эффектов
Бактерицидные антибиотики, действующие только на делящиеся микроорганизмы, в т.ч. пенициллины и цефалоспорины	Снижение фармакологической эффективности
Гепато- и нефротоксические ЛС	Повышение риска гепато- и нефротоксичности
Аскорбиновая кислота, гексаметилентетрамин	Повышение риск развития кристаллурии
Бензокаин, прокаин	Снижение антимикробной активности за счет освобождения ПАБК при гидролизе
Тиамазол, хлорамфеникол	Повышение (взаимно) гематотоксичности

Побочные эффекты
- **ЖКТ —** тошнота, рвота.
- **Мочевыделительная система —** кристаллурия.
- **Система кроветворения —** агранулоцитоз, лейкопения.
- **Аллергические реакции**.

Способ применения и дозы
Внутрь, за 30 мин до еды, обильно запивая щелочным питьем, **парентерально —** в/в или в/м**.**

Максимальная доза для взрослых составляет разовая — 2 г, суточная — 7 г; для детей до 1 года суточная — 0,15 г/кг, старше 1 года суточная — 0,1—0,15 г/кг.

Синонимы
Сульфадимезин (Россия)

Сульфален (Sulfalene)

Сульфаниламиды

Табл. 0,2 г
Р-р д/ин 10%

Антимикробная активность
Обладает широким спектром действия. **Активен** в отношении *Streptococcus spp.*, в т.ч. *S. pneumoniae, Staphylococcus spp., N. meningitidis, N. gonorrhoeae; C. trachomatis, Plasmodium spp.* Блокирует утилизацию микроорганизмами ПАБК и оста-

навливает синтез фолата (близкие по химическому строению к ПАБК сульфаниламиды захватываются микробной клеткой вместо нее; далее см. сульфадимиды или др. ЛС).

В настоящее время отмечается высокий уровень устойчивости большинства микроорганизмов к сульфаниламидам, поэтому их современное значение в медицине не велико, так как в клинической практике есть более эффективные и безопасные антимикробные ЛС.

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ в кровь. C_{max} в крови обнаруживается через 4—6 ч. При однократном применении терапевтическая концентрация в крови сохраняется 24 ч. В меньшей степени, чем др. сульфаниламиды длительного и сверхдлительного действия, **связывается** белками плазмы, что обеспечивает его высокую концентрацию в крови в свободной активной форме.

Хорошо **проникает** в жидкости и ткани организма. В высоких концентрациях обнаруживается в желчи. Длительно циркулирует в крови. $T_{1/2}$ в крови составляет в среднем 65 ч. Медленно **выводится** почками (60% за 9 дней). Медленное выведение из организма обусловлено интенсивной реабсорбцией в почечных канальцах.

Показания

Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Инфекции мочевыводящих путей — пиелит, цистит, уретрит.
- Малярия (в комбинации с противомалярийными ЛС, особенно при формах, устойчивых к монотерапии).
- Токсоплазмоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Заболевания кроветворных органов.
- Почечная недостаточность.
- Врожденный дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Порфирия.
- Беременность.

Предостережения

Нецелесообразно назначать сульфален при дизентерии.

Во время лечения следует:

- у пациентов с нарушением функции почек контролировать периферический анализ крови и функцию почек;
- учитывать, что в терапевтических дозах сульфален не нарушает функции почек;
- рекомендовать обильное щелочное питье.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при заболеваниях печени и почек.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого действия, дифенин, синтетические гипогликемические средства	Усиление фармакологического действия
Гепато- и нефротоксические ЛС	Увеличение риска гепато- и нефротоксичности
Фенилбутазон, сульфинпиразон	Вытеснение сульфалена из связи с белками плазмы и увеличение концентрации его в крови

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, рвота.
- **ЦНС —** головная боль.
- **Мочевыделительная система —** кристаллурия.
- **Система кроветворения —** агранулоцитоз, лейкопения.
- **Аллергические реакции**.

Способ применения и дозы

Внутрь, за 30 мин до еды, обильно запивая щелочным питьем, **парентерально —** в/в или в/м**.**

Продолжительность лечения составляет 7—10 дней, при хронических инфекциях и для их профилактики — 1—1,5 мес.

Синонимы

Сульфалена таблетки (Россия)

Сульфацетамид (Sulfacetamide)

Сульфаниламиды

Мазь 30%
Капл. глазн. 10%, 20%

Антимикробная активность

Активен в отношении грамположительных кокков, *E. coli, Shigella spp., V. cholerae, C. perfringens, B. anthracis, C. diphtheriae, Y. pestis, Chlamydia spp., A. israelii, T. gondii.* Обладает бактериостатическим действием. Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с ПАБК и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и, в конечном итоге, ее активного метаболита тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

В настоящее время отмечается высокий уровень устойчивости большинства микроорганизмов к сульфаниламидам, поэтому их современное значение в медицине не велико, так как в клинической практике есть более эффективные и безопасные антимикробные ЛС.

Фармакокинетика

Проникает в ткани и жидкости глаза. Всасывается в системный кровоток через воспаленную конъюнктиву.

Показания

Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Конъюнктивит, блефарит, гнойные язвы роговицы.
- Гонорейные заболевания глаз у новорожденных и взрослых.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Заболевания кроветворных органов.
- Уремия.

Предостережения

Во время лечения следует:

- учитывать, что пациенты, обладающие повышенной чувствительностью к фуросемиду, тиазидным диуретикам, сульфонилмочевине или ингибиторам карбоангидразы, могут иметь повышенную чувствительность к сульфацетамиду.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- обладающим повышенной чувствительностью к фуросемиду, тиазидным диуретикам, сульфонилмочевине или ингибиторам карбоангидразы.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота.
- **Система кроветворения —** лейкопения.
- **При местном применении —** жжение, слезотечение, резь, зуд в глазах.
- **Аллергические реакции**.

Способ применения и дозы

Местно в каждый конъюнктивальный мешок (мазь — закладывают за веко).

Синонимы

Сульфацил натрия (Россия)

Сумамед (Sumamed)

Pliva (Хорватия)

Азитромицин (Azithromycin)

Макролиды

Табл. 125 мг, 500 мг
Капс. 250 мг
Пор. д/сусп. орал. 100 мг/5 мл
Сумамед форте (Sumamed forte)
Пор. д/сусп. форте 200 мг/5 мл, фл. 20 или 30 мл

Антимикробная активность

Связывается с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет биосинтез белка. Замедляет рост и размножение бактерий (бактериостатическое действие). В терапевтических концентрациях проявляет бактерицидное действие при накоплении в тканях.

Обладает широким спектром антимикробного действия. Активен в отношении ряда грамположительных бактерий: *Streptococcus pneumoniae, S.pyogenes, S.agalactiae, стрептококки групп C, F и G, Staphylococcus aureus, S. epidermidis*. Не действует на грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину. Эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae, H. parainfluenzae* и *H. ducreyi, M. catarrhalis, B. pertussis, B. parapertussis, N. gonorrhoeae* и *N. meningitidis, B. melitensis, H. pylori, G. vaginalis*. Действует на чувствительные анаэробные микробы: *Clostridium spp., Peptococcus spp.* Эффективен в отношении внутриклеточных и других микроорганизмов, в том числе: *L. pneumophila, C. trachomatis и C. pneumoniae, M. pneumoniae, U. urealyticum, L. monocytogenes, T. pallidum, B. burgdoferi*.

Фармакокинетика

Быстро **всасывается** из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Сумамеда **биодоступность** — 37% (эффект "первого прохождения"), C_{max} в сыворотке достигается через 2,5 — 2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Однако в тканях и в клетках концентрация азитромицина в 10—50 раз выше, чем в сыворотке. **Связывание** с белками крови обратно пропорционально концентрации в крови и составляет 7—50%.

Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику (в зависимости от лекарственной формы): капсулы — снижается C_{max} (на 52%) и AUC (на 43%); суспензия — увеличивается C_{max} (на 46%) и AUC (на 14%); таблетки — увеличивается C_{max} (на 31%), не изменяется AUC. В печени деметилируется, теряя активность. Плазменный Cl — 630 мл/мин. 50% выводится с желчью в неизмененном виде, 6% — с мочой. У пожилых мужчин (65—85 лет) параметры фармакокинетики не изменяются, у женщин — увеличивается C_{max} (на 30—50%), у детей в возрасте 1—5 лет — снижаются C_{max}, $T_{1/2}$, AUC.

Хорошо **проникает** в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях и длительный $T_{1/2}$ обусловлены низким связыванием с белками сыворотки крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким PH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность препарата накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, не оказывает существенного влияния на их функцию. Сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3- и 5-дневные) курсы лечения.

Элиминация из сыворотки проходит в два этапа: $T_{1/2}$ составляет 14—20 ч между 8 и 24 ч после приема препарата и 41 ч в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки.

Выводится в основном с желчью в неизменном виде и небольшая часть через почки.

Показания

- Инфекции верхних дыхательных путей: бактериальный фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: бактериальный бронхит, интерстициальная и альвеолярная пневмония.
- Инфекции кожи и мягких тканей: хроническая мигрирующая эритема (начальная стадия болезни Лайма), рожа, импетиго, вторичные пиодерматозы.
- Инфекции, передающиеся половым путем: неосложненный уретрит/цервицит.

- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori.*

Противопоказания

- Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам.
- Тяжелые нарушения функции печени и почек.

Предостережения

Во время лечения следует:

- учитывать, что наблюдаемые побочные явления и измененные показатели исчезают или нормализуются через 2—3 нед после прекращения лечения;
- в случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при беременности (клинический опыт применения не достаточен);
- при кормлении грудью (клинический опыт применения не достаточен).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды (алюминий и магнийсодержащие)	Замедление и снижение абсорбции сумамеда (необходим 2 ч интервал между приемом препарата и антацида)
ЛС, подвергающиеся микросомальному окислению (карбамазепин, терфенадин, циклоспорин, гексобарбитал и фенитоин)	В отличие от большинства макролидов азитромицин не связывается с ферментами цитохрома Р-450. К настоящему моменту взаимодействия азитромицина с указанными препаратами не наблюдалось
Варфарин	У здоровых добровольцев не отмечено усиления антикоагуляционного эффекта при совместном назначении с варфарином в дозе 15 мг, однако имеются три сообщения о повышении гипопротромбинемического эффекта варфарина при лечении азитромицином.
Дигоксин	Имеются сообщения о двух случаях повышения концентрации дигоксина при одновременном приеме с азитромицином
Карбамазепин, теофиллин, терфенадин, фенитоин, циклоспорин	Не отмечено усиления выраженности эффектов указанных препаратов при одновременном приеме с сумамедом
Триазолан	Снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолана
Эрготамин, дигидроэрготамин	Нет данных о возможном взаимодействии дериватов эрготамина и азитромицина
Этанол и пища	Замедление и снижение абсорбции сумамеда

Побочные эффекты

При применении азитромицина побочные явления встречаются редко.

- **ЖКТ —** вздутие, тошнота, рвота, понос, боль в животе; возможно обратимое умеренное повышение активности печеночных ферментов.
- **Кожные покровы —** кожные высыпания.
- **Система кроветворения —** нейтрофилия и эозинофилия.

Способы применения и дозы

Внутрь за 1 час до еды или через 2 ч после еды (одновременный прием пищи снижает всасывание азитромицина, за исключением таблеток 500 мг).

инфекции верхних и нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы)	500 мг (1 таблетка или 2 капсулы)	однократно в течение 3 дней
хроническая мигрирующая эритема	1-й день — 1 г (2 табл. по 500 мг), со 2-го по 5-й день — 500 мг (1 табл.)	1 р/сут в течение 5 дней
инфекции, передающиеся половым путем	1 г (2 табл. по 500мг)	однократно
заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с Helicobacter pylori*	1г (2 табл. по 500 мг)	однократно в сутки в течение 3 дней

* В сочетании с антисекреторным средством и другими лекарственными средствами по решению врача.

Детям назначают сумамед с учетом массы тела. Детям с массой тела более 10 кг из расчета: в 1-й день — 10 мг/кг массы тела; в последующие 4 дня — по 5 мг/кг. Возможен трехдневный курс лечения; в этом случае разовая доза составляет 10 мг/кг. Курсовая доза — 30 мг/кг массы тела.

Передозировка

Симптомы проявляются в виде временной потери слуха, сильной тошноты, рвоты и поноса.

Лечение: необходимо вызвать рвоту и, по возможности, скорее обратиться к врачу.

Регистрационные удостоверения:
П-8-242 № 011217 от 06.07.1999 (табл., капс.)
П-8-242 № 0008888 от 31.03.1999 (пор. д/сусп. орал.)
П № 011923/01-2000 от 11.05.2000 (пор. д/сусп. форте)

Таваник (Tavanic)

Hoechst Marion Roussel (Германия)

Левофлоксацин (Levofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Р-р д/ин. 500 мг, фл. 100 мл
Табл 500 мг

Антимикробная активность

Активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов *in vitro* и *in vivo*: *E. faecalis, S. aureus, S. epidermidis, S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae, S. viridans, E. cloacae, E.aerogenes, E.agglomerans, E.sakazakii, E coli, H. influenzae, H. parainfluenzae, K. pneumoniae, K. oxytoca, L. pneumoniae, M. catarrhalis, P. mirabilis, P. aeruginosa, P. fluorescens C. pneumoniae, M. pneumoniae, A. anitratus, A .baumannii, A. calcoaceticus, B. pertussis, C. diversus, C. freundii, M. morganii, P. vulgaris, P. rettgeri, P. stuartii, S. marcescens, C. perfringens*.

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики после разового в/в введения 500 мг левофлоксацина составляют: $\mathbf{C_{max}}$ — 6,2±1,0 мкг/мл, $\mathbf{T_{max}}$ — 1,0±0,1 ч, $\mathbf{T_{1/2}}$ — 6,4±0,7 ч.

Плазменный профиль концентраций левофлоксацина после в/в введения аналогичен плазменному профилю после орального приема препарата.

$\mathbf{V_d}$ левофлоксацина — **89—112 л** после разовой и множественной дозы 500 мг в/в.

Левофлоксацин преимущественно **выводится через почки** в неизмененном виде. Средний конечный период полувыведения препарата — 6—8 ч после разовой или суточной дозы.

Показания

- Внебольничные пневмонии.
- Осложненные инфекции мочевых путей (включая почки).
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам.
- Эпилепсия.
- Поражение сухожилий при предшествующем применении хинолонов.
- Детский или подростковый возраст.
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

- У лиц пожилого возраста иметь в виду возможные возрастные нарушения функции почек.
- При сахарном диабете учитывать возможность развития гипогликемии.
- При миастении возможно развитие мышечной слабости.
- При тяжелой пневмококковой пневмонии можно не получить оптимального терапевтического эффекта.
- При нозокомиальных инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, может потребоваться комбинированное лечение.
- При подозрении на псевдомембранозный колит немедленно отменить препарат.
- При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможен гемолиз.

- При нарушении рекомендуемой продолжительности инфузии возможны усиленное сердцебиение, транзиторное падение артериального давления, сосудистый коллапс (немедленно прекратить инфузию).
- Для предотвращения фотосенсибилизации избегать сильного солнечного или УФ облучения.
- Избегать выполнения работ, требующих концентрации внимания и быстрой реакции (например, управление автомобилем).

Взаимодействие

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов не менее 2 ч)
Кортикостероиды	Повышение риска разрыва сухожилий
НПВС	Снижение порога судорожной готовности
Соли железа	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов не менее 2 ч)
Сукральфат	Ослабление действия Таваника (интервал между приемами препаратов не менее 2 ч)
Бикарбонат натрия	Несовместимость в одной капельнице
Отдельные ЛС	
Гепарин	Несовместимость в одной капельнице
Пробенецид	Замедление выведения Таваника
Фенбуфен	Снижение порога судорожной готовности
Циклоспорин	Замедление выведения циклоспорина
Циметидин	Замедление выведения Таваника

Побочные действия*

Кожные реакции и общие реакции гиперчувствительности	
Иногда:	Зуд и покраснение кожи
Редко	Анафилактические и анафилактоидные реакции (крапивница, бронхоспазм, удушье, отек кожи и слизистых оболочек)
Очень редко	Фотосенсибилизация
В отдельных случаях	Синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема могут развиться через несколько минут или часов после введения первой дозы препарата. Общим реакциям гиперчувствительности иногда предшествуют более легкие кожные реакции
Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта	
Часто	Тошнота, диарея
Иногда	Потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения
Редко	Кровавый понос (как признак воспаления кишечника и псевдомембранозного колита)
Нарушения обмена веществ	
Очень редко	Гипогликемия ("волчий" аппетит, нервозность, испарина, дрожь)
Реакции со стороны нервной системы	
Иногда	Головная боль, головокружение и/или оцепенение, сонливость, нарушения сна
Редко	Неприятные ощущения (например, парестезии в кистях рук), дрожь, беспокойство, страх, приступы судорог и спутанность сознания
Очень редко	Нарушения зрения, слуха, вкуса и обоняния, понижение тактильной чувствительности, галлюцинации и депрессия, двигательные расстройства
Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы	
Редко	Усиленное сердцебиение, снижение артериального давления
Очень редко	Коллапс, шок
Реакции со стороны опорно-двигательного аппарата	
Редко	Тенденит, атралгия, миалгия
Очень редко	Разрыв сухожилий, чаще — ахиллова (возможен в течение 48 ч после начала лечения, носит двусторонний характер); мышечная слабость
В отдельных случаях	Рабдомиолиз
Реакции со стороны печени и почек	
Часто	Повышение активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы)
Иногда	Повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови
Очень редко	Гепатит; интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность
Гематологическая реакция	
Иногда	Эозинофилия, лейкопения
Редко	Нейтропения; тромбоцитопения
Очень редко	Агранулоцитоз
В некоторых случаях	Гемолитическая анемия; панцитопения
Прочие побочные эффекты (реакции)	
Иногда	Астения
Очень редко	Лихорадка, аллергический пневмонит, васкулит

* Часто – 1–10 %; иногда - менее 1 %; редко – 0, 1 %; очень редко – менее 0,01 %; в отдельных случаях — единичные сообщения.

Способы применения и дозы

В/в (капельно, медленно) — 500 мг р-ра таваника д/ин. 1—2 р/сут. Продолжительность инфузии — не менее 60 мин. Через несколько дней лечения (если позволяет состояние пациента) можно перейти на прием препарата **внутрь** в той же дозе.

Дозы зависят от характера, тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. При нормальной функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) можно рекомендовать следующий режим дозирования препарата:

пневмония: 500 мг 1–2 р/сут.

инфекции мочевых путей: 250 мг 1 р/сут;

инфекции кожи и мягких тканей: 500 мг 2 р/сут.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, но не должна превышать 14 дней. Как и при применении других антибиотиков, лечение тавяником (инфузионный раствор или таблетки) рекомендуется продолжать не менее 48—78 ч после нормализации температуры тела или после эрадикации возбудителя. Не следует прерывать или досрочно прекращать лечение тавяником без консультации с врачом.

Р-р д/ин. таваника **совместим** с 0,9%-ным раствором натрия хлорида, 5%-ным раствором глюкозы, 2,5%-ным раствором Рингера с глюкозой, комбинированными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

При нарушении функции печени не требуется коррекции доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени в незначительной степени.

Левофлоксацин выводится преимущественно через почки, поэтому **при нарушении функции почек** необходимо постепенно снижать дозу препарата.

Режим дозирования таваника при нарушении функции почек

Клиренс	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12 ч
креатинина	первая доза 250 мг	первая доза 500 мг	первая доза 500 мг
50–20 мл/мин	затем по 125 мг/24 ч	затем 250 мг/24 ч	затем 250 мг/12 ч
19–10 мл/мин	затем по 125 мг/48 ч	затем 125 мг/24 ч	затем 125 мг/12 ч
менее 10 мл/мин (включая гемодиализ и ДАПД*)	затем по 125 мг/48 ч	затем 125 мг/24 ч	затем 125 мг/24 ч

* После гемодиализа или длительного амбулаторного перитонеального диализа (ДАПД) не требуется введения дополнительных доз.

Передозировка

Симптомы: спутанность и нарушение сознания, головокружение, приступы судорог.

Лечение симптоматическое. Левофлоксацин не выводится при диализе. Специфического антидота не существует.

Регистрационные удостоверения:
П № 012242/01-2000 от 19.09.2000,
П № 012242/02-2000 от 19.09.2000

Тейкопланин (Teicoplanin)

Гликопептиды

Пор. д/ин. 0,5 г; 1 г

Антимикробная активность

Тейкопланин проявляет активность в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе резистентных к другим антибиотикам. По сравнению с ванкомицином более активен in vitro в отношении S. aureus, Enterococcus spp. Сохраняет активность против некоторых штаммов энтерококков, устойчивых к ванкомицину. К тейкопланину отмечено снижение чувствительности стафилококков в процессе применения препарата.

Фармакокинетика

Не всасывается при приеме внутрь. **Средние максимальные концентрации** в крови после в/в введения составляют 50 мг/л, после в/м введения — 12 мг/л. В крови ЛС на 95% связывается с белками плазмы. Тейкопланин **проникает** в различные органы и ткани организма, но в некоторые — плохо (терапевтические концентрации не достигаются): СМЖ, клапаны сердца, инт-

раперитонеальная жидкость. **Период полувыведения** составляет 40—120 ч (в зависимости от метода определения). До 80% дозы выводится почками в неизмененном виде; подвергается метаболизму менее 5% введенного ЛС. Не удаляется при гемодиализе. Диапазон терапевтических концентраций тейкопланина в крови: максимальные (через 0,5 ч после в/в введения) — 20—40 мг/л, минимальные — 5—15 мг/л.

Показания

Этиотропная терапия:

- Инфекции любой локализации, вызванные метициллинрезистентными стафилококками (S. aureus, коагулазонегативные стафилококки).
- Инфекции любой локализации, вызванные E. faecium, в т.ч. устойчивым к ванкомицину.
- Инфекции, вызванные устойчивыми к ампициллину штаммами E. faecalis.

Эмпирическая терапия:

- Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или после протезирования (в сочетании с гентамицином).
- Катетер-ассоциированный сепсис.
- Посттравматический или послеоперационный гнойный менингит (в сочетании с цефалоспоринами III поколения).
- Фебрильная нейтропения (на втором этапе при неэффективности стартовой терапии).

Профилактическое применение:

- В качестве средства предоперационной профилактики раневой инфекции при ортопедических и кардиохирургических операциях в учреждениях с высокой частотой выявления метициллинрезистентных стафилококков или при аллергии к бета-лактамам.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к ванкомицину).

Особенности применения

С осторожностью назначают:

- беременным и кормящим женщинам;
- пациентам пожилого возраста (коррекция дозы);
- пациентам со сниженной функцией почек (коррекция дозы);
- при заболеваниях почек в анамнезе;
- в сочетании с аминогликозидами, полимиксином, амфотерицином В, циклоспорином, петлевыми диуретиками.

Предостережения

- В период лечения следует контролировать диурез, креатинин в крови, слух и вестибулярную функцию.
- В случае развития осложнений при в/в болюсном введении (гиперемия, тахикардия, гипотония) следует перейти на инфузионное введение тейкопланина.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Несовместимость в инфузионных растворах
Глюкокортикоиды	Несовместимость в инфузионных растворах
Амфотерицин В	Острая почечная недостаточность, снижение слуха
Полимиксин В	Острая почечная недостаточность
Этакриновая кислота	Глухота, вестибулярные расстройства, ОПН

Побочные эффекты

Частота побочных реакций при применении тейкопланина меньше, чем у ванкомицина, и составляет менее 10%.

- **Почки**: анурия, повышение мочевины и креатинина в крови.
- **ЦНС**: нарушение слуха и вестибулярные расстройства (обратимое снижение слуха, реже — необратимая глухота), нарушения координации; головокружение, головная боль.
- **Аллергические реакции**: сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).
- **Изменения лабораторных показателей**: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы.

Реакции при в/в введении: покраснение лица и верхней части туловища, кожный зуд, боль за грудиной и тахикардия, иногда — гипотензия; боль и флебиты в месте введения.

Способ применения и дозы

В/в или в/м — по 0,4 г в первый день, по 0,2 г 1 раз в сутки в последующие дни. При тяжелых инфекциях — три первых дозы по 0,4 г с интервалом 12 ч, в дальнейшем — по 0,4 г с интервалом 24 ч. При эндокардите суточная доза тейкопланина может быть увеличена до 12 мг/кг (мониторирование сывороточных концентраций!). С целью интраоперационной профилактики — в/в 0,4 г за 60 мин до вмешательства. Порошок для инъекций разводится непосредственно перед введением в 5 (в/м) или 10—20 мл (в/в) 0,9% раствора натрия хлорида или 5% глюкозы.

Максимальная разовая доза: 1 г

Максимальная суточная доза: 1 г

Средняя суточная доза у детей: три первых дозы по 10 мг/кг с интервалом 12 ч, далее по 6—10 мг/кг с интервалом 24 ч.

Передозировка

Симптомы: снижение диуреза, анурия, повышение креатинина в крови, токсические концентрации тейкопланина в крови: максимальные (через 0,5 ч после в/в введения) — > 40 мг/л, минимальные (перед очередным введением) — >15 мг/л;

Лечение: Специфических антидотов нет. Введение в/в большого количества жидкости. Гемодиализ не эффективен.

Синонимы

Таргоцид (Великобритания)

Тетрациклин (Tetracycline)

Тетрациклины

Капс. 100 000 ЕД; 200 000 ЕД
Табл. п.о. 100 мг
Мазь 3%
Мазь гл. 10 000 ЕД

Антимикробная активность

Тетрациклин обладает широким спектром антимикробной активности.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus spp., Streptococcus spp.* (в т.ч. *S. pneumoniae*), *Listeria spp., B. anthracis, Clostridium spp., A. israeli*; грамотрицательных микроорганизмов — *H. influenzae, H. ducreyi, B. pertussis, E. coli, Enterobacter spp., Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Y. pestis, V. cholerae, V. fetus, Rickettsia spp., B. burgdorferi, Brucella spp., Clostridium spp., N. gonorrhoeae, Actinomyces spp.*; а также возбудители венерической и паховой лимфогранулемы, Treponema spp.

Устойчивы: *P. aeruginosa, Proteus spp., Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.*, грибы, вирусы, бета-гемолитические стрептококки группы А (включая 44% штаммов *S. pyogenes* и 74% штаммов *E. faecalis*).

Оказывает бактериостатическое действие, обусловленное нарушением образования комплекса между транспортной РНК и рибосомой, что приводит к подавлению синтеза белка.

Фармакокинетика

При приеме внутрь **всасывание** составляет 75—77%. Прием пищи уменьшает всасывание. Время достижения максимальных концентраций в крови — 2—3 ч. При нанесении на здоровую кожу практически не всасывается.

Связывание с белками плазмы — 55—65%.

Неравномерно **проникает** в ткани и жидкие среды организма. Максимальная концентрация определяется в печени, почках, легких и в органах с хорошо развитой РЭС — селезенке, лимфатических узлах. Концентрация в желчи в 5—10 раз выше, чем в сыворотке крови. В тканях щитовидной и предстательной железы содержание тетрациклина соответствует плазматическому; в плевральной и асцитической жидкостях, слюне, молоке кормящих женщин составляет 60—100% от концентрации в плазме. В больших количествах накапливается в костной ткани, тканях опухолей, в дентине и эмали молочных зубов. Плохо проникает через ГЭБ. У пациентов с воспалением мозговых оболочек, концентрация в СМЖ составляет

8—36% от концентрации в плазме. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Объем распределения — 1,3—1,6 л/кг.

Незначительно **биотрансформируется** в печени.

Выводится почками (до 20%) и через кишечник. $T_{1/2}$ — 6—11 ч, при анурии — 57—108 ч. В моче обнаруживается в высокой концентрации в течение 6—12 ч. В меньших количествах (5—10% общей дозы) выводится с желчью в кишечник, где происходит частичное обратное всасывание, что способствует длительной циркуляции активного вещества в организме. Выведение через кишечник — 20—50%.

Показания

- Урогенитальные инфекции: уретрит, хламидиоз, цервицит.
- Угревая сыпь.
- Глазные инфекции (конъюнктивит, трахома).
- Актиномикоз.
- Кишечный амебиаз, иерсиниоз.
- Сибирская язва.
- Бруцеллез.
- Лептоспироз.
- Бартонеллез.
- Венерические заболевания (мягкий шанкр, паховая гранулема, венерическая лимфогранулема, сифилис).
- Фрамбезия.
- Лайм-боррелиоз.
- Холера
- Чума.
- Риккетсиозы (пситтакоз, везикулезный риккетсиоз, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф, возвратный тиф).
- Туляремия.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Лейкопения.
- Беременность (II—III триместр).
- Кормление грудью.
- Прием внутрь противопоказан детям в возрасте до 8 лет.
- Наружное применение противопоказано детям в возрасте до 11 лет.

Предостережения

- При длительном использовании необходим периодический контроль за функцией почек, печени, органов кроветворения.
- Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности смешанной инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес.
- Прием в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.
- Для профилактики гиповитаминоза следует назначать витамины группы В и К, пивные дрожжи.
- Не рекомендуется применять наружно при глубоких или колотых ранах, тяжелых ожогах.
- Лекарственную форму для наружного применения не следует применять в офтальмологии. В таких случаях используют 1% глазную мазь.

Во время лечения избегать:

- длительной инсоляции (в связи с возможным развитием фотосенсибилизации).

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий, магний, кальций	Уменьшение всасывания тетрациклина
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина К и протромбиновый индекс)
ЛС железа	Уменьшение всасывания тетрациклина.
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение эффективности эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и повышение риска развития кровотечений "прорыва"
Холестирамин	Уменьшение всасывания тетрациклина
Ретинол	Риск повышения внутричерепного давления

Группы и ЛС	Результат
Химотрипсин	Повышает концентрацию и продолжительность циркуляции тетрациклина в организме

* Требуется снижение дозы непрямых антикоагулянтов.

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** анорексия, рвота, диарея, тошнота, глоссит, эзофагит, гастрит, изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертрофия сосочков языка, дисфагия, гепатотоксическое действие, повышение активности "печеночных" трансаминаз, панкреатит, кишечный дисбактериоз, гипербилирубинемия.
- **ЦНС —** повышение внутричерепного давления, головокружение или неустойчивость.
- **Система кроветворения —** гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения.
- **Мочевыводящая система —** азотемия, гиперкреатининемия.
- **Аллергические реакции —** макуло-папулезная сыпь, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, лекарственная СКВ. При наружном применении — раздражение в области нанесения — жжение, гиперемия кожи, отечность.
- **Фотосенсибилизация**.
- **Другие реакции —** кандидоз, гиповитаминоз В, изменение цвета зубной эмали у детей.

Способ применения и дозы

Внутрь принимают, запивая большим количеством жидкости.

Средние дозы по 250—500 мг 4 р/сут или по 0,5—1 г каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 4 г.

Детям старше 8 лет — по 6,25—12,5 мг/кг каждые 6 ч или по 12,5—25 мг/кг каждые 12 ч.

Продолжительность зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

Синонимы

Имекс (Россия)

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate)

Фениколы

Пор. д/ин.

Антимикробная активность

Тиамфеникол, глицинат ацетилцистеинат — ЛС, оказывающее антимикробное и муколитическое действие.

Тиамфеникол обладает широким спектром антимикробной активности.

Активен в отношении *S. pneumoniae, Staphylococcus spp., H. influenzae, Klebsiella spp., Neisseria spp.* и некоторых анаэробных бактерий. Действие тиамфеникола обусловлено нарушением внутриклеточного синтеза белка. Ассоциация с N-ацетилцистеином препятствует его разрушению и обеспечивает в очаге воспаления бактерицидную концентрацию.

Ацетилцистеин — отхаркивающее ЛС, действие которого связано со способностью его свободных сульфгидрильных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению ее вязкости. Увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками, снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой бронхов. Аналогичное действие оказывает на секрет, образующийся при воспалительных заболеваниях носоглотки и уха. Оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать электрофильные окислительные токсины. Предохраняет альфа-1-антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия HOCl — мощного окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. Проникая внутрь клетки, ацетил-

цистеин дезацетилируется, освобождая L-цистеин — аминокислоту, необходимую для синтеза глутатиона, который является важным антиоксидантным фактором внутриклеточной защиты.

Показания
Гнойный отит, синусит, бронхоэктазы, абсцесс легких.

Муковисцидоз.

Для промывания абсцессов, носовых ходов, гайморовых пазух, барабанной перепонки; обработки свищей, операционного поля при операциях на полости носа и сосцевидном отростке.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Анемия.
- Лейкопения, тромбоцитопения.
- Печеночная недостаточность.
- Хроническая почечная недостаточность.

Предостережения
- Во время лечения следует контролировать картину периферической крови.

  Немедленно отменять:
- при снижении количества лейкоцитов менее 4000/мкл и гранулоцитов более чем на 40%.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:

при беременности и при кормлении грудью (назначать только в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает существующий риск для плода или новорожденного).

Побочные эффекты
- **Система кроветворения —** ретикулоцитопения, анемия; лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.
- **Аллергические реакции —** кожные проявления, бронхоспазм.
- **Другие реакции —** при приеме в виде аэрозоля — стоматит, ринит, тошнота.

Способ применения и дозы
Вводят **в/м**, **местно** и в виде ингаляций (растворяют 500 мг сухого вещества).

У пациентов старше 65 лет применяют минимально эффективные дозы.

В/м **детям** до 2 лет — по 125 мг 2 р/сут, 3—6 лет — по 250 мг 2 р/сут, 7—12 лет — по 250 мг 3 р/сут. При необходимости дозы могут быть увеличены в 2 раза.

Для недоношенных и новорожденных детей до 2 нед средняя доза — 25 мг/кг.

Местно применяют в виде раствора: растворяют 250 мг сухого вещества.

Продолжительность лечения при в/м введении — не более 10 дней.

Синонимы
Флуимуцил-антибиотик ИТ (Италия)

Тикарциллин/ Клавуланат (Ticarcillin/Clavulanate)

Пенициллины

Пор. д/ин. 1,6 и 3,2 г

Антимикробная активность
Наибольшую природную активность проявляет в отношении стрептококков, пенициллиночувствительных пневмококков, грамотрицательных кокков (*N. gonorrhoeae, N. meningitidis*), листерий, *H.influenzae, M. catarrhalis*, анаэробов, включая *B. fragilis.*

Умеренно активен в отношении оксациллиночувствительных стафилококков, некоторых *Enterobacteriaceae* (*E.coli, P.mirabilis, Klebsiella spp.*), *P. aeruginosa.*

Слабо активен в отношении *S. maltophilia.*

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки.

Фармакокинетика
После в/в инфузии в дозе 3,2 г в течение 30 мин максимальная концентрация в плазме крови тикарциллина — 330 мг/л, клавулановой кислоты — 8 мг/л. Средние концентрации тикарциллина и клавулановой кислоты — 324 и 8 мг/л, AUC — 485 и 8,2 мкг/мл/ч соответственно, $T_{1/2}$ тикарциллина в крови — 1,2 ч.

Связывание с белками плазмы тикарциллина — 45%, клавулановой кислоты — 9%.

Проникает в желчь, плевральный выпот, следы обнаруживаются в тканях и интерстициальной жидкости.

Выводится, в основном, почками — 60—70% тикарциллина и 35—45% клавулановой кислоты — в неизмененном виде в течение 6 ч.

Клавулановая кислота не оказывает существенного влияния на фармакокинетику тикарциллина.

Показания

- Внебольничные смешанные аэробно-анаэробные инфекции: легочные нагноения (абсцесс, эмпиема); интраабдоминальные инфекции; инфекции малого таза.
- Нетяжелые госпитальные инфекции (интраабдоминальные инфекции; пневмония, раневая инфекция).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при тяжелых нарушениях функции печени;
- при беременности;
- при кормлении грудью;
- в возрасте до 3 месяцев.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Уменьшение активности аминогликозидов при смешивании в одном растворе
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Замедление выведения тикарциллина и повышение его концентрации в плазме крови
Растворы других ЛС	Фармацевтическая несовместимость
Амикацин	Синергизм действия в отношении *P. aeruginosa*.
Гентамицин	Синергизм действия в отношении *P. aeruginosa.*
Тобрамицин	Синергизм действия в отношении *P. aeruginosa.*

Побочные эффекты

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении бензилпенициллина.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции —** крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Электролитные нарушения —** гипокалиемия, гипернатриемия.
- **Гематологические реакции —** кровоточивость.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, нейтропения.

Способ применения и дозы

В/в инфузионно в дозе 3,2 г 3—4 р/сут.

У детей: 80 мг/кг 3—4 р/сут, у новорожденных — 80 мг/кг 2 р/сут.

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Тиментин (Великобритания)

Тиротакс® (Tirotax®)

Hikma (Португалия) для Biochemie GmbH (Австрия)

Цефотаксим (Cefotaxime)

Цефалоспорины III поколения

Пор. д/ин. 0,5 г и 1 г, фл., упаковки по 1, 5 и 50 флаконов

Антимикробная активность

Тиротакс обладает широким спектром бактерицидного действия. Он активен в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также некоторых

грамположительных анаэробов. Устойчив к бета-лактамазам стафилококков, и некоторым беталактамазам, продуцируемым грамотрицательными микроорганизмами.

Фармакокинетика
Применяют Тиротакс внутримышечно и внутривенно. При внутримышечном введении препарат всасывается быстро. Пик концентрации в плазме крови наблюдается через 30 мин после инъекции. Бактерицидная концентрация в крови сохраняется более 12 ч. Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма; обнаруживается в эффективных концентрациях в плевральной, перитонеальной, синовиальной жидкостях, а также хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится в значительных количествах с мочой в неизмененном виде (около 30%) и в виде активных метаболитов (около 20%). Частично выводится с желчью.

Показания
- Сепсис.
- Менингит.
- Инфекции брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции дыхательных путей, в т.ч. ЛОР-органов.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит).
- Инфекции гениталий, в том числе гонорея.
- Гинекологические инфекции.

Способ применения и дозы
Обычная доза цефотаксима для взрослых и детей старше 12 лет: внебольничные инфекции — 1 г через каждые 8—12 ч; госпитальные инфекции: 2 г каждые 8—12 ч. В тяжелых случаях дозу увеличивают до 8—10 г/сут; менингит — 12 г/сут в 4 — 6 введений; острая гонорея — 0,5 г однократно.

Максимальная суточная доза составляет 12 г.

Обычная доза для новорожденных и детей младше 12 лет — 50—100 мг/кг/сут с промежутками введения от 6 до 12 ч.

Регистрационное удостоверение
П № 012537/01-2000 от 18.04.2002

Феноксиметилпенициллин (Phenoxymethylpenicillin)

Пенициллины

Табл. 0,1, 0,25, 0,5, 1 г; 0,5 и 1 млн ЕД.
Пор. для сусп./орал. 300000 ЕД/мл.

Антимикробная активность
Природный пенициллин, продуцируемый *P.chrysogenum.* Выпускается в виде калиевой соли.

Спектр активности сходен с бензилпенициллином. В отношении стрептококков выраженность активности *in vitro* одинаковая, на другие микроорганизмы действует немного слабее бензилпенициллина.

Фармакокинетика
Стабилен в кислой среде желудка, поэтому применяется внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 35%, **всасывается** более быстро и полно при приеме ЛС натощак. После приема внутрь 500 мг феноксиметилпенициллина максимальные концентрации в крови достигаются через 1 ч и составляют 3—3,6 мг/л, после приема в дозе 2 г — 18,6 мг/л. $T_{1/2}$ в крови — 0,7 ч. Феноксиметилпенициллин на 80—90% связывается с белками плазмы. Около 40% ЛС **выводится** с мочой, причем около 20% в неизмененном виде, остальная часть метаболизирует в печени и кишечнике и выводится с мочой и фекалиями.

Показания
- Стрептококковый тонзиллит (ангина) у детей.
- Профилактика эндокардита при стоматологических процедурах.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к пенициллинам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:
при беременности;
при кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
Аминогликозиды	Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
Диуретики	Повышение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Непрямые антикоагулянты	Усиление действия непрямых антикоагулянтов (вследствие подавления кишечной микрофлоры снижается синтез витамина K и протромбиновый индекс)
НПВС	Повышение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Слабительные средства	Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Уменьшение их эффективности*
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК	Уменьшение их эффективности
Аллопуринол	Повышение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции) Увеличение риска развития кожной сыпи
Аскорбиновая кислота	Повышение всасывания феноксиметилпенициллина
Глюкозамин	Замедление и уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
Фенилбутазон	Увеличение концентрации феноксиметилпенициллина в плазме крови (за счет снижения канальцевой секреции)
Этинилэстрадиол	Уменьшение эффективности этинилэстрадиола (повышается риск развития кровотечений "прорыва")

* Необходимо использовать дополнительные методы контрацепции.

Побочные эффекты

Феноксиметилпенициллин хорошо переносится в терапевтических дозах. Наиболее частым побочным эффектом является реакция гиперчувствительности.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЦНС** — судороги, психические расстройства, головная боль, головокружение.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** — тромбоцитопения (редко).

Способ применения и дозы

- Дети менее 1 года — 62,5 мг 3 р/сут.
- Дети 1—5 лет — 125 мг 3 р/сут.
- Дети 6—12 лет — 250 мг 3 р/сут.

Длительность лечения 10 дней.

Передозировка

Симптомы: судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Оспен-АА (Австрия, Словения), Оспен-750 (Словения), Пенициллин Фау (Австрия), Пенициллин Фау калиевая соль (Австрия), Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм (Россия)

Флукозан (Flucozan)

Верофарм (Россия)

Флуконазол (Fluconazole)

Антимикотики

Капс. 50мг №3 и 150 мг №1
Р-р д/ин. 0,2% , фл. 50мл, 100мл

Противогрибковая активность

Флукозан активен при микозах, вызванных *Candida spp., Cryptococcus neoformans, Microsporum spp., Trichophyton spp., Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum.*

Фармакокинетика

При приеме **внутрь** Флукозан хорошо всасывается, биодоступность 90%. Максимальная концентрация после приема внутрь 150мг составляет 90% от содержания в плазме при внутривенном введении в дозе 2,5 — 3,5мг/л. **Одновременный прием пищи не влияет на всасывание препарата, принятого внутрь.** Концентрация в плазме достигает пика через 0,5—1,5 ч после приема, период полувыведения Флукозана составляет около 30 ч.

После **в/в** введения Флукозан хорошо проникает в ткани и жидкости организма. У больных с грибковым менингитом содержание Флукозана в спинномозговой жидкости достигает 80% соответствующих уровней в плазме.

Флукозан выводится в основном почками; примерно 80% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде.

Показания

- Криптококковый менингит, криптококковые инфекции легких и кожи, профилактика рецидивов криптококкоза.
- Генерализованный и диссеминированный кандидомикоз, кандидемия.
- Кандидомикозы слизистых оболочек.
- Вагинальный кандидоз.
- Профилактика грибковых инфекций.

Противопоказания

- Одновременный прием терфенадина или астемизола.
- Повышенная чувствительность к азолам.
- Беременность, лактация, дети до 6 мес.

Предостережения

Осторожность при одновременном приеме Флукозана с препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р 450 (цизаприд, астемизол, рифабутин).

Особенности применения

У больных **с нарушениями функции почек** суточную дозу препарата следует уменьшить в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

Взаимодействия

При применении флуконазола с варфарином увеличивается протромбиновое время. Флуконазол увеличивает период полувыведения из плазмы пероральных гипогликемических средств (хлорпропанид, глибенкламид, глипиэид, толбутамид).

Побочные эффекты

Головная боль, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, печеночная, почечная недостаточность, судороги, алопеция, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лейкопения, тромбоцитопения, кожная сыпь, анафилактоидные реакции.

Способы применения и дозы

Взрослым при **пероральном** или **в/в введении** в первый день назначают 400 мг, далее в дозе 200—400 мг 1 р/сут. Продолжительность лечения зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием.

Для профилактики кандидоза рекомендуемая доза Флукозана составляет 50—400 мг 1 р/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции.

Флукозан в виде раствора для инъекций вводят в/в капельно со скоростью не более 20мг(10мл)/мин.

У детей длительность лечения зависит от клинического и микологического эф-

фекта, в суточной дозе, не превышающей таковую у взрослых.

У новорожденных Флукозан выводится медленнее. В первые 2 нед жизни препарат назначают с интервалом 72 ч, в 3—4 нед с интервалом 48 ч.

При переводе с в/в введения на прием капсул и наоборот нет необходимости изменять суточную дозу.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое, промывание желудка, форсированный диурез.

Регистрационные удостоверения:
Р №001760/01-2002 от 02.10.2002 (капс.)
Р №001806/01-2002 от 16.10.2002 (р-р д/ин.)

Флуконазол (Fluconazole)

Азолы

Капс. 0,1 г; 0,15 г; 0,2 г; 50 мг
Табл. 0,15 г; 0,2 г; 50 мг
Р-р д/инф. 2 мг/мл
Р-р д/внутривен. 2 мг/мл
Пор. лиоф. д/сусп. орал. 50 мг/5 мл
Сироп 5 мг/мл

Антимикробная активность

Активен при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных *Candida spp., C. neoformans, C. immitis, Microsporum spp., Ttichophyton spp*; при эндемических микозах, вызванных B. *dermatitides, H. capsulatum*.

Обладает специфичным действием, ингибируя активность грибковых ферментов, зависимых от цитохрома P450. Останавливает превращение ланостерина грибковой клетки в мембранный липид эргостерин; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается из ЖКТ (пища не влияет на скорость всасывания), **биодоступность** — 90%.

Максимальные концентрации в крови после приема внутрь 150 мг достигаются через 0,5—1,5 ч и составляют 90% от содержания в плазме при в/в введении в дозе 2,5—3,5 мг/л.

Стационарные концентрации в крови достигаются к 4—5 дню приема. Хорошо **проникает** во все жидкости организма. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме. Эффективные концентрации ЛС в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. При грибковом менингите концентрация в спинномозговой жидкости СМЖ составляет около 80% от таковой в плазме.

В потовой жидкости, эпидермисе и в роговом слое (селективное накопление) создаются концентрации, превышающие сывороточные.

После приема внутрь 150 мг на 7 день концентрация в роговом слое кожи — 23,4 мг/кг, а через неделю после приема второй дозы — 7,1 мг/кг; концентрация в здоровых ногтях после 4 мес применения в дозе 150 мг 1 р/нед — 4,05 мг/к г.

Связывается с белками плазмы на 11—12%. **Биотрансформируется** в организм.

$T_{1/2}$ — 30 ч. **Выводится** преимущественно почками (80% — в неизмененном виде, 11% — в виде метаболитов).

Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратно пропорциональная зависимость между $T_{1/2}$ и КК. После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

Показания

- Системные поражения, вызванные грибками *Cryptococcus*, включая менингит, инфекции легких и кожи, как у пациентов с нормальным иммунным ответом, так и у пациентов с различными формами иммунодепрессии (в т.ч. у пациентов со СПИДом, при трансплантации органов).

- Профилактика криптококковой инфекции у пациентов со СПИДом.
- Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз (с поражением эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхания, глаз и мочеполовых органов), в т.ч. у пациентов, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к их развитию, — лечение и профилактика.
- Кандидоз слизистых оболочек: полости рта, глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия, кожно-слизистый и хронический оральный атрофический кандидоз (связанный с ношением зубных протезов).
- Генитальный кандидоз: вагинальный (острый и рецидивирующий) баланит.
- Профилактика грибковых инфекций у пациентов со злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у пациентов со СПИДом.
- Микозы кожи: стоп, тела, паховой области, онихомикоз, отрубевидный лишай, кожные кандидозные инфекции.
- Глубокие эндемические микозы (кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, споротрихоз и гистоплазмоз) у пациентов с нормальным иммунитетом.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим азольным противогрибковым ЛС в анамнезе).
- Беременность.
- Кормление грудью.

Предостережения

Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии.

Во время лечения следует:

- контролировать показатели крови, функцию почек и печени, при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда — протромбиновый индекс;
- учитывать, что продолжительность приема флуконазола определяется появлением клинико-гематологической ремиссии, преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам;
- при возникновении нарушений функции почек и печени прекратить прием ЛС (гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо, симптомы исчезают после прекращения терапии);
- при возникновении кожных высыпаний у пациентов с иммунодепрессией производить тщательное наблюдение, и в случае прогрессирования кожной реакции прекратить лечение из-за опасности развития синдрома Стивенса—Джонсона, синдрома Лайелла, полиморфной эритемы;
- учитывать, что при суточной дозе флуконазола более 400 мг не рекомендуется одновременный прием терфенадина (вследствие высокого риска возникновения аритмии);
- осуществлять контроль за концентрацией циклоспорина в крови у пациентов, получающих флуконазол;
- учитывать, что безопасность и эффективность флуконазола при лечении вагинального кандидоза у пациенток до 18 лет не установлена.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при нарушении функции печени и почек;
- детского возраста (младше 6 мес.).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты кумаринового ряда	Увеличение протромбинового времени, варфарина в среднем на 12%
Производные сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид)	Удлинение $T_{1/2}$ производных сульфонилмочевины
Гидрохлоротиазид	Увеличение концентрации флуконазола в плазме на 40%

Группы и ЛС	Результат
Зидовудин, рифабутин, циклоспорин, фенитоин	Повышение концентрации зидовудина (увеличение побочных эффектов), циклоспорина, рифабутина (описаны случаи увеита) и фенитоина
Рифампицин	Уменьшение $T_{1/2}$ флуконазола на 20%
Теофиллин	Удлинение $T_{1/2}$ теофиллина (повышение риска развития интоксикации)
Терфенадин, цизаприд	Повышение риска возникновения аритмий

Побочные эффекты

- **ЖКТ —** тошнота, диарея, метеоризм, абдоминальные боли, редко — нарушение функции печени (гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности щелочной фосфатазы).
- **ЦНС —** головная боль, редко — судороги.
- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, редко — злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции.
- **Система кроветворения —** редко — лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.
- **Другие реакции —** нарушение функции почек, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Способ применения и дозы

Внутрь, в/в капельно (со скоростью не более 20 мг/мин).

Длительность лечения при криптококковых инфекциях, кандидемии, диссеминированном кандидозе, других инвазивных кандидозных инфекциях зависит от клинической и микологической реакции (при криптококковых менингитах составляет минимум 6—8 нед). Для профилактики криптококкового менингита у пациентов со СПИДом терапию в дозе 200 мг/сут можно продолжать длительное время.

При орофарингеальном кандидозе продолжительность лечения составляет 7—10 дней, у пациентов с иммунодепрессией — лечение более длительное (14 и более дней); при поражениях кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области и кандидозах — 2—4 нед (до 6 нед при микозах стоп).

При онихомикозе лечение продолжается до смены инфицированного ногтя. Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп в норме требуется 3—6 мес и 6—12 мес соответственно.

При глубоких эндемических микозах длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11—24 мес при кокцидиомикозе, 2—17 мес при паракокцидиомикозе, 1—16 мес при споротрихозе и 3—17 мес при гистоплазмозе.

У **детей** длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей ЛС не следует применять в суточной дозе, которая бы превышала таковую у взрослых.

При нарушении функции почек суточную дозу ЛС следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

У пациентов **пожилого** возраста при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования ЛС. Пациентам с почечной недостаточностью (при КК менее 50 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования.

При хронической почечной недостаточности вводится ударная доза 50—400 мг; при КК более 50 мл/мин назначают обычную суточную дозу, при КК 11—50 — 50% рекомендуемой дозы или обычную дозу раз в 2 дня; пациентам, находящимся на гемодиализе, — 1 дозу после каждого диализа.

Передозировка

Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия, промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50%.

Синонимы
Веро-Флуконазол (Индия), Дифлазон (Словения), *Дифлюкан (Франция), Медофлюкон (Кипр), Микомакс (Чешская республика)*, Микосист (Венгрия), *Флукозан (Россия)*, Флукорал (Турция), Флукорик (Индия), Флусенил (Греция), Флюкостат (Россия), Флюмикон (Россия), Форкан (Индия), Фунголон (Болгария)

Фромилид (Fromilid)

KRKA (Словения)

Кларитромицин (Clarithromycin)

Макролиды и азалиды

Табл. 250мг и 500мг

Антимикробная активность

Внутриклеточные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia trachomatis и C. pneumoniae, Ureaplasma urealyticum)*, грамположительные микроорганизмы (стрептококки и стафилококки, *Listeria monocytogenes, Corynebacterium spp.)*, отдельные грамотрицательные микроорганизмы (*Haemophilus influenzae* и *H. ducreyi, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis, Borrelia burgdorferi, Pasteurella multocida, Campylobacter spp.* и *Helicobacter pylori)*; некоторые анаэробы (*Eubacterium spp., Peptococcus spp., Propionibacterium spp., Clostridium perfringens* и *Bacteroides melaninogenicus*); *Toxoplasma gondii* и все микобактерии, за исключением *M. tuberculosis*.

Фармакокинетика

Кларитромицин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пища замедляет всасывание, но не влияет существенно на биодоступность кларитромицина. Приблизительно 20% кларитромицина немедленно метаболизируется в 14-гидрокси-кларитромицин, обладающий выраженной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. Кларитромицин легко проникает в ткани и жидкости организма, где достигает концентрации, почти в 10 раз превышающей концентрацию в сыворотке. Период полувыведения после приема дозы 250 мг составляет от 3 до 4 ч; после приема дозы 500 мг — от 5 до 7 ч. От 20 до 30% кларитромицина (40% при приеме суспензии) выводится в неизмененном виде с мочой, остальная часть выводится в виде метаболитов.

Показания

Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллофарингит, средний отит, острый синусит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония), инфекции кожи и мягких тканей, микобактериальные инфекции (*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*) и эрадикация *H. pylori* у больных с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими препаратами).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к кларитромицину или другим макролидным антибиотикам, тяжелая печеночная недостаточность, порфирия, первый триместр беременности, одновременный прием с терфенадином, цисапридом, пимозидом или астемизолом.

Взаимодействия

Варфарин и другие пероральные антикоагулянты, карбамазепин, теофиллин, терфенадин, астемизол, пимозид, цизаприд, триазолам, мидазолам, циклоспорин, такролимус, дигоксин, алкалоиды спорыньи, ловастатин, симвастатин, фенитоин, зидовудин, ритонавир.

Беременность и кормление грудью

Кларитромицин назначается во II и III триместрах беременности в случаях, когда польза от его приема превышает потенциальный риск для плода. В период лечения препаратом кормление грудью не рекомендуется.

Побочные эффекты
Могут появиться тошнота, рвота, диарея и боли в животе, также могут отмечаться стоматит, глоссит, головная боль, реакции гиперчувствительности, временное изменение вкуса; у отдельных больных головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, ночные кошмары, очень редко отмечается повышение активности ферментов печени и холестатический гепатит.

Способ применения и дозы
Взрослые и дети старше 12 лет: по 250—500 мг 2 р/сут. Максимальная суточная доза для взрослых — 2 г. Для эрадикации *H. pylori* назначают по 250—500мг 2 р/сут в течение 7 дней.

Дети младше 12 лет: по 7,5 мг/кг массы тела 2 р/сут. Максимальная суточная доза для детей — 1 г.

Регистрационное удостоверение
П № 013308/01-2001 от 28.11.97

Фузафунжин (Fusafungine)

Антимикробные ЛС разных групп

Аэрозоль дозированный (400 доз).
Одна доза содержит 0,125 мг фузафунжина.

Антимикробная активность
Антибиотик полипептидной структуры, оказывает также противовоспалительное действие. При ингаляционном применении системного действия не оказывает. **Активен** в отношении *Streptococcus spp.* (группы А), в т.ч. *S. pneumoniae, Staphylococcus spp.*, некоторых штаммов *Neisseria spp.*, некоторых анаэробов, *Mycoplasma spp.*, грибов рода *Candida.* Не вызывает приобретенной или перекрестной устойчивости; не снижает эффективности системной антимикробной терапии. Уменьшает воспаление, экссудацию, отек слизистой оболочки дыхательных путей; действует на всем протяжении дыхательных путей.

Фармакокинетика
При 4-кратной ингаляции через рот или нос, достигаются следующие концентрации: на уровне легких — 80 мкг/мл, на уровне трахеи и бронхов — 40 мкг/мл, на уровне носовой полости — 60 мкг/мл.

Показания
- Инфекции верхних дыхательных путей: синусит, ринит, ринофарингит, фарингит, ларингит, трахеит, тонзиллит, состояние после тонзиллэктомии.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.
- Детский возраст (до 2,5 лет) — риск развития ларингоспазма.

Особенности применения
Не следует применять в течение длительного времени, т.к. это может привести к нарушению нормальной микробной флоры с риском распространения инфекции. Для проведения регулярных сеансов, необходимо всегда иметь флакон при себе, поместив его в футляр. При синуситах, ринитах, ринофарингитах — ингаляции проводят через нос с использованием носового наконечника. Перед проведением ингаляции следует высморкаться, затем частично ввести носовой наконечник в носовой ход. После нажатия на дно флакона, делают глубокий вдох для полного орошения носовых ходов и синусов. Вдыхание каждой дозы аэрозоля производится с закрытым ртом. При фарингитах, тонзиллитах, состояниях после тонзиллэктомии, ларингитах — ингаляции проводят через рот, используя наконечник для рта. При трахеитах, бронхитах перед проведением ингаляции необходимо откашляться, затем глубоко вдохнуть аэрозольную смесь и задержать дыхание на несколько сек для полного орошения бронхов. Избегать попадания в глаза.

При тонзиллите, вызванном β-гемолитическим стрептококком группы А (*S. pyogenes*) обязательно назначение системных антибиотиков.

Побочные эффекты
- Раздражение носоглотки.
- Чиханье.
- Бронхоспазм.
- Аллергические реакции.
- Суперинфекция.

Способ применения и дозы
Ингаляционно, каждые 4 ч (по 4 ингаляции через рот и/или 4 ингаляции через каждый носовой ход). Детям препарат рекомендуется применять из расчета по 4 ингаляции через рот и/или в оба носовых хода каждые 6 ч. Длительность обычного курса лечения не должна превышать 10 дней. При необходимости проведения более длительного лечения необходимо пересмотреть схему. В случае наличия у пациентов общих клинических проявлений бактериальной инфекции, необходимо предусмотреть возможность проведения курса системной антибиотикотерапии.

Синонимы
Биопарокс (Франция, Венгрия)

Фузидиевая кислота (Fusidic acid)

Фузидины

Табл. п.о. 250 мг
Сусп. орал. 250 мг/5 мл
Пор. д/сусп. д/ин. 500 мг
Крем 2%
Мазь 2%
Гель 2%
Глазные капли 1%

Комбинированные лекарственные формы для местного применения (крем с гидрокортизоном, в 1 г 20 мг фузидиевой кислоты и 10 мг гидрокортизона натрия, тубы по 15 г; крем с бетаметазоном валериатом, в 1 г 20 мг фузидиевой кислоты и 1 мг бетаметазона валериата).

Фузидиевая кислота — антибиотик класса фузидинов, представляет собой тетрациклический тритерпеноид, продуцируется грибом *F. coccineum*, впервые выделен в 1960 г., предложен для клиники в 1962 г.; среди антибиотиков класса фузидинов (в том числе и синтезированные структурные аналоги фузидиевой кислоты) является единственным ЛС, применяющимся в медицинской практике. В некоторых лекарственных формах применяется в виде натриевой соли или диэтаноламиновой соли. За последние годы приобретает основное значение в терапии инфекций стафилококковой этиологии, так как эффективна в отношении большинства полирезистентных штаммов золотистого и эпидермального стафилококков.

Антимикробная активность
Фузидиевая кислота характеризуется наибольшей активностью в отношении грамположительных бактерий, в первую очередь стафилококков и стрептококков, в том числе устойчивых к оксациллину/метициллину и пенициллину.

Наиболее активна в отношении штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, включая оксациллин/метициллин резистентные штаммы ($МПК_{90}$ 0,06—4 мг/л), слабее действует на другие виды стафилококков и на стрептококки ($МПК_{90}$ 0,25—8 мг/л); **высоко активна** в отношении коринебактерий ($МПК_{90}$ 0,02—2 мг/л) и грамположительных анаэробных бактерий — клостридий, включая *C. difficile*, пептококков, пептострептококков ($МПК_{90}$ 0,25—4 мг/л). Из грамотрицательных бактерий высоко активна в отношении *Neisseria spp.*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis* ($МПК_{90}$ 0,12—0,25 мг/л), некоторых штаммов легионелл и *N. asteroides* (МПК 0,78—6,25 мг/л). В пределах одного и того же вида микроорганизмов возможен значительный диапазон чувствительности различных штаммов к фузидиевой кислоте.

Слабо активна или не активна ($МПК_{90}$ 16—64 мг/л и выше): в отношении энтерококков, *L. monocytogenes*, большинства грамотрицательных аэробных (*Enterobacteriaceae* и неферментирующих бактерий) и анаэробных бактерий (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*), в отношении микобактерий, лямблий и *P. falciparum*.

Механизм действия

Фузидиевая кислота ингибирует в микробной клетке синтез белка на уровне рибосом, ЛС взаимодействует с так называемым фактором элонгации микробной клетки (фактор элонгации G, у прокариот — белок тип 2), который необходим для процесса транслокации на рибосоме при образовании пептидных связей. Под действием фузидиевой кислоты образуется комплекс фактора элонгации с органическими фосфатами клетки, нарушается функция фактора элонгации, гидролиз гуанозинфосфатов и прекращается процесс удлинения пептидной связи и синтез белка. Фузидиевая кислота не нарушает синтез белка в клетках эукариотов, так как они имеют другие типы факторов элонгации (тип 1 и Tu), которые не чувствительны к действию фузидиевой кислоты. В высоких концентрациях фузидиевая кислота ингибирует также процесс связывания тРНК с донорским участком рибосом.

Фузидиевая кислота относится к ЛС с бактериостатическим типом действия, в высоких дозах в отношении наиболее чувствительных микроорганизмов проявляет бактерицидный эффект. Бактерицидные концентрации в 8—32 раза превышают МПК.

В высоких концентрациях фузидиевая кислота *in vitro* может подавлять репликацию некоторых вирусов, что может быть связано с цитотоксическим действием этих концентраций.

Резистентность

К фузидиевой кислоте может развиваться резистентность у клинических штаммов бактерий. Резистентность возникает 1) в результате изменения структуры фактора элогации, как следствие хромосомных мутаций гена, кодирующего фактор, этот механизм описан для стафилококков и грамотрицательных бактерий; 2) как следствие снижения проницаемости клеточной стенки бактерий, описан для стафилококков, в том числе для полирезистентных штаммов; 3) в результате ферментативной инактивации фузидиевой кислоты некоторыми типами хлорамфениколацетилтранфераз или ферментом эстеразой.

Резистентность бактерий к фузидиевой кислоте развивается достаточно редко и медленно и, несмотря на длительное использование ЛС, не имеет клинического значения. Среди чувствительных и устойчивых к метициллину стафилококков, штаммы, резистентные к фузидиевой кислоте, регистрируются в различных странах в пределах 1—6%. В России, как правило, выделяются чувствительные штаммы. Высокая чувствительность полирезистентных штаммов стафилококков к фузидиевой кислоте является важным для клиники свойством. Даже при достаточно широком применении ЛС системно и местно частота выделения резистентных штаммов к фузидиевой кислоте практически не увеличивается. При лечении тяжелых инфекций и необходимости длительных курсов фузидиевой кислоты ее применение рекомендуется в комбинации с ЛС, также активными в отношении возбудителя инфекции, что еще больше снижает риск возникновения резистентных штаммов к ЛС.

Фармакокинетика

Фузидиевая кислота хорошо и быстро **всасывается** при приеме внутрь. Биодоступность ЛС в виде натриевой соли в таблетках, покрытых оболочкой, составляет 90% и более, при приеме суспензии, для приготовления которой используется фузидиевая кислота, биодоступность несколько менее 90%. При одновременно приеме с пищей всасываемость замедляется, однако на степень биодоступности это не влияет. Максимальная концентрация после приема внутрь 500 мг ЛС достигается через 2—4 ч и составляет в среднем у взрослых 26 мг/л (в диапазоне от 14,5 до 33 мг/л), после внутривенного введения эти концентрации составляли в среднем 35,8 мг/л (в диапазоне от 23 до 52 мг/л). Через 8—12 ч концентрации в плазме крови находятся на уровне 8—16 мг/мл, что существенно превышает величины МПК для чувствительных штаммов. Фузидиевая кислота в высокой степени связывается белками плазмы (более 90%). ЛС при системном применении хорошо (от 30 до 70% от сывороточных кон-

центраций) **проникает** в ряд тканей и жидкостей организма: в гнойное отделяемое, в синовиальную жидкость, в костную ткань, в подкожно-жировую клетчатку, в бронхо-легочную ткань, в миокард. Концентрации, превышающие сывороточные, создаются на ожоговых поверхностях. В мокроте фузидиевая кислота определяется только в концентрации 6—8% от сывороточной. ЛС плохо проникает через неповрежденные мозговые оболочки, при менингитах может определяться в терапевтических концентрациях в СМЖ; при воспалительных процессах в ткани мозга преодолевает гематомозговой барьер и в терапевтических концентрациях определяется в ткани абсцесса мозга. Фузидиевая кислота проходит плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.

Период полувыведения ЛС из крови составляет 9—14 ч, при повторных введениях каждые 8 ч возможен кумулятивный эффект с повышением концентрации в крови до 100 мг/л.

Фузидиевая кислота при применении местно (наружно) в виде мази или крема всасывается через неповрежденную кожу в пределах 0,18—2,3% от дозы, воспалительные процессы и травматические поражения кожи значительно повышают всасываемость. При применении в виде глазных капель (инстилляции в конъюнктивальную полость) ЛС проникает через роговицу, обеспечивая в передней камере глаза терапевтические концентрации.

Фузидиевая кислота **биотрансформируется** в печени с образованием семи метаболитов, из которых четыре (идентифицированные соединения) также обладают антимикробной активностью, в том числе и в отношении стафилококков, но уступают по степени активности неизмененной фузидиевой кислоте. Исходное ЛС и метаболиты выводятся в основном с желчью; с фекалиями неизмененное ЛС выводится в пределах 2% от дозы, с мочой — менее 0,5%. В моче концентрация фузидиевой кислоты при применении терапевтических доз не превышает 1 мг/л.

При нарушении функции печени и при холестазе выведение ЛС замедляется. Нарушение функции почек не влияет на выведение фузидиевой кислоты.

На выведение фузидиевой кислоты может влиять снижение концентрации альбуминов в плазме крови, соответственно снижается процент связанного с белком ЛС, повышается концентрация свободной фузидиевой кислоты в плазме и повышается выведение ЛС (повышается общий клиренс).

Показания

- Инфекции, вызванные чувствительными к ЛС микроорганизмами, в первую очередь стафилококками.
- С целью системного действия (внутрь или в/в):
  - — остеомиелит (острый и хронический), септический артрит;
  - — стафилококковый сепсис;
  - — инфекции кожи и мягких тканей;
  - — инфекция у пациентов с муковисцидозом.
- Для местного (наружного) применения:
  - — импетиго, карбункул, фурункул, инфицированные раны;
  - — гидроаденит, фолликулит;
  - — паранихии, сикоз бороды;
  - — эритразма;
  - — обыкновенные угри;
  - — вторично инфицированный атопический дерматит (как правило, сопровождается стафилококковой колонизацией кожи);
  - — бактериальные инфекции глаза — конъюнктивит, блефарит, ячмень, дакриоцистит, кератит, послеоперационные инфекции в связи с удалением инородных тел из конъюнктивы и роговицы.

Противопоказания

Для ЛС фузидиевой кислоты:

- гиперчувствительность к фузидиевой кислоте и к вспомогательным компонентам в лекарственной форме;
- облитерирующие заболевания сосудов (для в/в введения).

Для лекарственных форм фузидиевой кислоты с гормональными ЛС:

- первичные бактериальные, микотические или вирусные поражения кожи;

- периоральный дерматит;
- туберкулез кожи;
- кожные проявления сифилиса;
- розовые угри;
- повышенная чувствительность к компонентам лекарственной формы.

Предостережения

- Аллергия: перекрестная на все ЛС фузидиевой кислоты.
- Нарушения функции печени: не рекомендуется применять фузидиевую кислоту у пациентов с заболеваниями печени (острый гепатит, хроническая/тяжелая печеночная недостаточность).
- Беременность: ЛС не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием. Не следует назначать фузидиевую кислоту в 3-м триместре беременности из-за риска развития ядерной желтухи у новорожденных в связи с высокой степенью связывания ЛС с белками плазмы.
- Период грудного вскармливания: фузидиевая кислота проникает в грудное молоко в низких концентрациях. ЛС интенсивно связывается белками плазмы. Следует учитывать риск развития ядерной желтухи у недоношенных, новорожденных и детей первого мес жизни. В период грудного вскармливания назначать ЛС с целью системного действия по показаниям только при отсутствии альтернативы. Абсолютных противопоказаний к применению в период грудного вскармливания нет.
- Педиатрия: не применять у недоношенных, у новорожденных и у детей первого мес жизни в связи с риском развития ядерной желтухи, и у детей с желтухой и ацидозом.

При облитерирующих заболеваниях сосудов внутривенное введение растворов фузидиевой кислоты противопоказано.

Взаимодействия

Нежелательны сочетания со следующими ЛС

Группы и ЛС	Результат
Антациды	Замедление всасывания
Холестирамин	Снижение концентрации фузидиевой кислоты в крови
Канамицин	Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту
Гентамицин	Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту
Ванкомицин	Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту
Цефалоридин	Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту
Карбенициллин	Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту
Растворы аминокислот, кровезамещающих и кальцийсодержащих ЛС	Несовместимость с растворами, содержащими фузидиевую кислоту
Рифампицин	Возможен антагонизм в отношении ряда штаммов или отсутствие взаимодействия
Некоторые бета-лактамы	Возможен антагонизм в отношении ряда штаммов или отсутствие взаимодействия
Гликопептиды	Антагонизм
Фторхинолоны	Антагонистический эффект

При pH ниже 7,4 в инфузионных растворах возможно выпадение фузидиевой кислоты в осадок.

Взаимодействие фузидиевой кислоты с различными антимикробными ЛС изучено недостаточно и данные не однозначны.

Побочные действия

Фузидиевая кислота, как правило, хорошо переносится. Частота побочных реакций при системном применении в пределах 10—20%, реакции чаще всего со стороны ЖКТ, легкие или умеренного характера. Отмечен дозозависимый эффект в развитии побочных реакций. Тяжелые реакции, требующие отмены ЛС, наблюдаются редко.

- **ЖКТ:** тошнота, тяжесть в эпигастральной области, боль в животе, диарея, рвота.
- **Печень:** повышение активности печеночных ферментов, повышение уровня билирубина в крови, холестаз, желтуха; в ряде случаев отмечается транзиторная желтуха после в/в введения высоких доз фузидиевой кислоты.

- **Аллергические реакции:** кожные сыпи, эозинофилия. Не отмечено повышенной перекрестной чувствительности к другим антимикробным ЛС. Местные аллергические реакции могут быть вызваны компонентами, которые входят в состав мазей или гелей, в том числе мазей и кремов с гормональными ЛС.
- **Очень редкие нежелательные реакции:** гранулоцитопения и тромбоцитопения (как правило, транзиторные, проходят после отмены ЛС); после в/в введения — спазм венозных сосудов, тромбофлебит, гемолиз. Для предупреждения развития этих осложнений — вводить ЛС в/в только при условии предварительного разведения в буферном растворе с pH 7,5, который прилагается в комплекте с порошком, инфузия медленная 2—4 ч в крупную вену с хорошим кровотоком.
- Противопоказано введение растворов фузидиевой кислоты внутримышечно и под кожу, так как при этом пути введения возможно развитие некрозов.
- При нарушении выделительной функции почек, когда противопоказано применение ряда антимикробных ЛС, возможно применение фузидиевой кислоты

Способ применения и дозы

Внутрь: таблетки взрослым и детям старше 12 лет при тяжелых формах инфекции по 500 мг 3 р/сут с интервалом 8 ч, при легких локализованных формах инфекции кожи и мягких тканей — по 250 мг 2 р/сут; суспензию взрослым и детям старше 12 лет по 15 мл 3 р/сут, детям 5—12 лет — по 10 мл 3 р/сут, детям 1—5 лет — по 5 мл 3 р/сут.

В/в, инфузионно, капельно: взрослым по 500 мг 3 р/сут, детям — из расчета 20 мг/кг массы тела в сутки в три введения, длительность инфузии не менее 2 ч.

Приготовление инфузионных растворов. 500 мг порошка фузидиевой кислоты (натриевой или диэтаноламиновой соли) предварительно растворяют в 10 мл прилагаемого к упаковке буферного раствора; этот раствор вводить в/в нельзя, его необходимо дополнительно развести в 250—500 мл раствора натрия хлорида для инъекций или в 5% растворе декстрозы для инъекций и только после дополнительного разведения вводить внутривенно капельно.

Местно

В офтальмологии: глазные капли закапывают в каждый глаз по 1 капле 2 раза в день, после достижения клинического эффекта продолжать инстилляции ЛС в конъюнктивальный мешок еще 2 дня.

В дерматологической и хирургической практике: мази, крем, гель наносят на кожу или раневую поверхность тонким слоем 2 р/сут, пропитанную препаратом марлевую повязку накладывают 1 р/сут. Мазевые формы без гормональных ЛС по показаниям и хорошей переносимости можно применять до 4 р/сут.

Максимальная суточная доза для взрослых: в/в 2 г, внутрь 3 г в 3 введения или в 3 приема.

Средняя суточная доза для взрослых: внутрь 1,5 г.

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет, резко выраженные возможные нежелательные реакции, в том числе редкие.

Лечение: симптоматическое, реанимационные мероприятия, диализ неэффективен.

Синонимы

Фузидини (Россия)

Фуразидин (Furazidin)

Нитрофураны

Субст.
Табл. 50 мг

Порошок для приготовления раствора (10% фуразидина растворимого + 90% натрия хлорида)

Капс., 50 мг фуразидина растворимого с магния карбонатом основным.

Антимикробная активность

Обладает широким спектром, **активен** в отношении грамотрицательных (*E. coli, Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.*) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*)

Устойчивы: *Enterococcus spp., P. aeruginosa, Acinetobacter spp.*, большинство штаммов *Proteus spp., Serratia spp.*

Механизм действия: ингибирует биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации проявляет бактерицидное или бактериостатическое действие.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро **всасывается**, интенсивно **биотрансформируется** в печени, **выводится** в основном с мочой (около 6% в неизменном виде).

Показания

Внутрь

- неосложненные инфекции мочевыводящих путей: цистит, бактериурия;
- профилактика инфекций перед урологическими операциями/манипуляциями.

Местно

- инфекционно-воспалительные процессы в урогенитальной области (цистит, уретрит, вульвовагинит);
- инфицированные раны, ожоги, фистулы;
- в офтальмологические инфекции: кератит, кератоконъюнктивит.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности.
- Дети до 1 мес.

Ограничением к применению ЛС являются хроническая почечная недостаточность и заболевания нервной системы.

Взаимодействия: см. нитрофураны

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды и тетрациклин.	Повышают антимикробную активность фуразидина.
ЛС и средства, влияющие на pH мочи.	Активность фуразидина снижается при щелочной реакции мочи и повышается при кислой.
ЛС (средства), защелачивающие мочу.	Ускоряют выведение фуразидина.
Хлорамфеникол и ристомицин.	Повышают риск гематологических нарушений (угнетение кроветворения) при совместном применении с фуразидином

Побочные эффекты

- **ЖКТ**: потеря аппетита, тошнота, рвота.
- Печень.
- **ЦНС:** головокружение, полиневриты (для профилактики полиневритов при длительных (в т.ч. повторных) курсах лечения одновременно назначать витамины группы В).
- Кожно-аллергические реакции.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды, запивая большим количеством жидкости, *взрослым* 100—200 мг 3 р/сут, курс лечения — не более 14 дней; при необходимости повторения интервал между курсами 10—14 дней.

Местно: раствор 1:13000 на изотоническом растворе хлорида натрия для промывания ран, спринцеваний; водный раствор той же концентрации в офтальмологии — по две капли в каждый глаз 4—6 р/сут.

Передозировка

Симптомы: нейротоксические реакции, полиневриты, нарушения функции печени, острый токсический гепатит.

Лечение: специфического антидота нет. Отмена ЛС. Прием большого количества жидкости, симптоматическая терапия, антигистаминные ЛС, витамины группы В.

Синонимы

Фуразидин (Россия), Фурамаг (Латвия)

Фуразолидон (Furazolidone)

Нитрофураны

Табл. 50 мг
Субст.

Антимикробная активность

Активен в отношении грамотрицательных (*E. coli, Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.*) и грамположительных (стафилококки, стрептококки) бактерий, а также некоторых простейших — трихомонад и лямблий.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь, достаточно хорошо **проникает** в органы и ткани, включая ЦНС. **Биотрансформируется** в основном в печени; метаболит (аминопроизводное) не обладает активностью. **Выводится** почками (до 65% от принятой дозы) и с фекалиями, где достигаются терапевтические концентрации в отношении возбудителей кишечных инфекций.

Показания

- Острые бактериальные диареи.
- Дизентерия.
- Трихомонадная инфекция: кольпиты, уретриты.
- Лямблиоз.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности.
- Дети до 1 мес.

Ограничением к применению ЛС являются хроническая почечная недостаточность и заболевания нервной системы.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды и тетрациклин.	Повышают антимикробное действие фуразолидона.
ЛС и средства, влияющие на pH мочи.	Могут изменять антимикробную активность фуразолидона: при щелочной реакции мочи активность снижается, при кислой — повышается.
Хлорамфеникол и ристомицин.	Повышают риск гематологических реакций (угнетение кроветворения) при совместном применении с фуразолидоном. Вызывает дисульфирамоподобную реакцию; во время лечения противопоказано применение напитков, содержащих алкоголь.
Ингибиторы МАО, симпатомиметики, трициклические антидепрессанты или пищевые продукты, содержащие тирамин	Возникает риск развития гипертонического криза.

Побочные эффекты

- **ЖКТ:** нарушение аппетита, тошнота, рвота.
- **ЦНС:** головокружение, полиневриты (для профилактики невритов при длительном применении ЛС необходимо одновременно назначать витамины группы В).
- Кожно-аллергические реакции.

Способ применения и дозы

Внутрь, после еды, запивая большим количеством воды: *взрослым* — 100—150 мг 4 р/сут, не более 10 дней. При назначении ЛС циклами по 3—6 дней интервалы между ними 3—4 дня; *детям* дозу снижают в соответствии с возрастом.

Местно: водный раствор фуразолидона 1:25000 применяют для промывания, орошения инфицированных ран и ожогов; при трихомонадных кольпитах порошок фуразолидона (5—6 г) в смеси с молочным сахаром в соотношении 1:400—1:500 вводят во влагалище. При трихомонадной инфекции рекомендуется применение ЛС системно и местно.

Передозировка

Симптомы: нейротоксические реакции, полиневрит, острый токсический гепатит, нарушения со стороны кроветворной системы.

Лечение: специфического антидота нет. Отмена ЛС. Прием большого количества жидкости, симптоматическая терапия, антигистаминные ЛС, витамины группы В.

Синонимы

Фуразолидона таблетки (Россия)

Хемомицин (Hemomycin)

Hemofarm (Югославия)

Азитромицин (Azithromycin)

Макролиды

Капс. 250 мг № 6

Фармакологическое действие

Антибиотик широкого спектра действия. Является представителем подгруппы макролидных антибиотиков — азалидов. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие.

К Хемомицину чувствительны грамположительные кокки: *Streptococcus pneumoniae, St. pyogenes, St. agalactiae*, стрептококки групп CF и G, *Staphylococcus aureus, St. viridans*; грамотрицательные бактерии: *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, B. parapertussis, Legionella pneumophila, H. ducreyi, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*; некоторые анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides bivius, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp*; а также *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Treponema pallidum,* Borrelia *burgdorferi.* Хемомицин не активен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Всасывание

Хемомицин быстро всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью. После приема внутрь 500 мг Хемомицина максимальная концентрация азитромицина в плазме крови достигается через 2,5—2,96 ч и составляет 0,4 мг/л. Биодоступность составляет 37 %.

Распределение

Хемомицин хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта, в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10—50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный период полувыведения обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся объем распределения (31,1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для элиминации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза. Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24—34%) и коррелирует со степенью воспалительного отека. Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию.

Хемомицин сохраняется в бактерицидных концентрациях в очаге воспаления в течение 5—7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие курсы лечения.

Выведение

Выведение Хемомицина из плазмы крови проходит в 2 этапа: период полувыведения составляет 14—20 ч в интервале от 8 до 24 ч после приема препарата и 41 ч — в интервале от 24 до 72 ч, что позволяет применять препарат 1 р/сут.

Показания

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами.

- Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, средний отит).
- Скарлатина.
- Инфекции нижних отделов дыхательных путей (бактериальные и атипичные пневмонии, бронхит).
- Инфекции урогенитальной системы (неосложненный уретрит и/или цервицит).
- Инфекции кожи и мягких тканей (рожа,

импетиго, вторично инфицированные дерматозы).
- Болезнь Лайма (боррелиоз), для лечения начальной стадии (erythema migrans).
- Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *Helicobacter pylori.*

Способ применения и дозы

Хемомицин следует обязательно принимать за 1 час до еды или через 2 ч после еды. Препарат принимают 1 р/сут.

При инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей назначают по 500 мг/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 1,5 г).

При неосложненном уретрите и/или цервиците назначают однократно 1 г (4 капс. по 250 мг).

При болезни Лайма (боррелиозе) для лечения начальной стадии (erythema migrans) назначают по 1 г (4 капс. по 250 мг) в 1-ый день и по 500 мг ежедневно со 2-го по 5-ый день (курсовая доза — 3 г).

При заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с Helicobacter pylori, назначают по 1 г/сут (4 капс. по 250 мг) в течение 3 дней в составе комбинированной терапии.

В случае пропуска приема 1 дозы препарата пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с перерывом в 24 ч.

Побочные эффекты

Со стороны ЖКТ: возможны тошнота, диарея, боль в животе; редко — рвота, метеоризм, транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

Дерматологические реакции: в отдельных случаях — сыпь.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к антибиотикам группы макролидов.

При беременности препарат следует назначать в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Кормление грудью на время лечения препаратом следует приостановить.

Взаимодействие

Антацидные средства замедляют всасывание Хемомицина. Рекомендуется соблюдать перерыв, по меньшей мере, в 2 ч между приемами Хемомицина и антацидных препаратов.

В отличие от большинства макролидов, Хемомицин не связывается с ферментами комплекса цитохрома Р450, вследствие чего не проявляет реакции лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися по этому пути (теофиллин, терфенадин, варфарин, карбамазепин, фенитоин, триазолам, дигоксин, эрготамин, циклоспорин и др.).

Регистрационное удостоверение
П №013856/01-2002 от 25.03.2002

Хиконцил (Hiconcil)

KRKA (Словения)

Амоксициллин (Amoxicillin)

Пенициллины

Капс. 250 мг и 500мг
Пор. д/сусп. орал. 125мг/5мл и 250мг/5мл
Пор. д/капель орал. 100мг/1мл.

Антимикробная активность

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Clostridium tetani, C. welchii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes, Helicobacter pylori.* Менее активен в отношении *Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella typhi, Shigella sonnei, Vibrio cholerae.* Не активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы, *Pseudomonas,* индолположительных *Proteus, Serratia, Enterobacter.*

Фармакокинетика

После приема внутрь амоксициллин всасывается быстро и практически полностью (90%), кислотоустойчив. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 1—

2 ч. 15—25% амоксициллина связывается с белками плазмы. Амоксициллин достигает терапевтической концентрации в легких, печени, лимфатических узлах, матке, яичниках, носовых пазухах. Концентрация амоксициллина в желчи превышает его концентрацию в плазме крови в 10 раз. 10—20% амоксициллина метаболизируется, большинство его метаболитов неактивны в отношении микроорганизмов. Амоксициллин элиминируется преимущественно почками путем канальцевой экскреции и клубочковой фильтрации. 50—70% принятого перорально амоксициллина в дозе 250мг выводится мочой в неизмененном виде. При отсутствии нарушения функций почек период полувыведения амоксициллина составляет 1—1,5 ч. При выраженном нарушении функции почек период полувыведения амоксициллина увеличивается до 7 ч.

Показания к применению

- Инфекции ЛОР-органов.
- Инфекции дыхательных путей.
- Инфекции органов мочеполового тракта.
- Инфекции органов ЖКТ.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Боррелиоз Лайма.
- Гонорея.
- Инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* (всегда в комбинации с другими препаратами).
- Профилактика бактериального эндокардита при проведении стоматологического лечения и при хирургическом лечении верхних дыхательных путей.
- Продолжение парентерального лечения аминопенициллинами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амоксициллину, неактивным ингредиентам препарата или другим антибиотикам группы пенициллинов.
- Инфекционный мононуклеоз.
- Лимфолейкоз.

Особые указания

Амоксициллин часто вызывает кожную сыпь у больных, страдающих инфекционным мононуклеозом и лимфолейкозом. Существует вероятность перекрестной чувствительности к пенициллинам, другим β-лактамным антибиотикам и цефалоспоринам, хотя подобные случаи отмечаются редко.

Беременность и кормление грудью

Нет данных о вредном влиянии препарата в период беременности. Препарат можно назначать беременным женщинам и кормящим матерям.

Взаимодействия

При одновременном приеме с Хиконцилом может снизиться надежность оральных контрацептивов. У пациентов, принимающих одновременно аллопуринол, кожная сыпь может возникать более часто. При совместном использовании с амоксициллином токсичность метотрексата увеличивается. Антибиотики, действующие бактериостатически, снижают эффект амоксициллина.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, натощак или после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Взрослым и детям с массой тела более 20 кг обычно назначают 250 мг или 500 мг 3 р/сут. Максимальная суточная доза составляет 6г.

Детям с массой тела менее 20 кг обычно назначают 20—40 мг/кг амоксициллина в сут, разделив дозу на 3 равных приема. Максимальная суточная доза препарата составляет 100 мг/кг.

Для эрадикации Helicobacter pylori амоксициллин назначают в комбинации с другими препаратами: взрослым и детям с массой тела более 20 кг — по 1000мг 2 р/сут, детям с массой тела менее 20 кг — 50 мг/кг массы тела 2 р/сут.

Побочные эффекты

Могут отмечаться следующие побочные явления: **со стороны ЖКТ** (тошнота, рвота, диарея) и **аллергические реакции** (эритематозное макулопапулезное высыпание, крапивница). В отдельных случаях

может наблюдаться стоматит, эзофагит, интерстициальный нефрит, преходящая анемия, тромбоцитопения, эозинофилия и лейкопения. Исключительно редко при приеме больших доз препарата могут отмечаться спутанность сознания, галлюцинации и судороги.

Регистрационные удостоверения:
П № 014216/01-2002 от 26.08.2002 (пор. д/сусп. орал.)
П № 014216/02-2002 от 26.08.2002 (капс.)
П № 014216/03-2002 от 26.08.2002 (пор. д/капель. орал.)

Хинифурил (Chinifurylum)

Нитрофураны

Мазь 0,5%
Субст.

Антимикробная активность

Преимущественное действие на аэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии. В концентрации 0,5% оказывает бактерицидное действие.

Фармакокинетика

При применении местно на раневую поверхность в виде 0,5% мази практически не высасывается.

Показания

Применяется только местно.

- Инфекционно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей.

Противопоказания

Не применять при гиперчувствительности к нитрофуранам и при аллергических дерматозах в анамнезе.

Побочные эффекты

- аллергические реакции: кожный зуд, эритема, сыпь, гипертермия;
- при применении мази на раневые поверхности большой площади возможны резорбтивные эффекты (тошнота, снижение аппетита, рвота).

Способы применения

Местно: повязки с 0,5% мазью, 1 р/сут , 7—10 дней.

Хлорамфеникол (Chloramphenicol)

Фениколы

Аэроз. наружн.
Табл. 100 мг;250 мг; 500 мг
Табл. п.о. 100 мг; 250 мг
Табл. пролонг. 650 мг
Капс. 100 мг; 250 мг; 500 мг
Р-р 0,25% (глазные капли)
Р-р спиртовой 1% наружн.
Р-р спиртовой 0,25%, 1%, 3%, 5% наружн.
Р-р спиртовой 2% с 1% новокаина наружн.
Р-р спиртовой 2,5% с 1% борной кислоты наружн.
Сусп. орал. 5%
Супп. 100 мг; 250 мг; 500 мг; 600 мг
Супп. вагин. 250 мг
Линимент 1%, 5%, 10%
Пор. д/ин. 500 мг; 1000 мг

Антимикробная активность

Хлорамфеникол — антимикробное ЛС широкого спектра действия, активное в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, хламидий, спирохет и риккетсий.

Наиболее активен в отношении грамотрицательных аэробных бактерий группы *Enterobactreiaceae (Escherichia coli, Enterobacter spp., Citrobacter spp., Shigella spp., Salmonella spp., Proteus spp., Klebsiella spp., Serratia spp., Yersinia pestis, Y. enterocolitica, Vibrio cholerae), Haemophilus spp.*, в том числе *Haemophillus influenzae* и *H. parainfluenzae, Neisseria spp.*, в том числе *Neisseria meningitidis*, и анаэробных бактерий — B*acteroides spp.*, большинства штаммов *Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp.*; и в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий — *Staphylococcus spp.*, главным образом *Staphylococcus aureus, Streptococcus spp.*, в том числе *Streptococcus pyo-*

genes и *Streptococcus pneumoniae*, штаммы *Clostridium perfringens, Peptococcus* и *Peptostreptococcus spp.*

Вместе с тем госпитальные штаммы ряда перечисленных грамотрицательных бактерий (в первую очередь из группы энтеробактерий), устойчивые к бета-лактамам, аминогликозидам, тетрациклинам, могут быть устойчивы к хлорамфениколу.

Менее активен в отношении *Brucella spp., Legionella spp., Corynebacterium spp., Listeria monocytogenes, Pseudomonas pseudomallei, Bacillus anthracis, Clostridium spp., Chlamydia spp.*, в отношении актиномицетов, некоторых видов риккетсий, спирохет.

Мало активен или не активен в отношении Pseudomonas aeruginosa, Alcaligenes spp., ряда штаммов Clostridium, Mycobacterium spp., в том числе M.tuberculosis; не действует на протозоа, грибы и вирусы.

Механизм действия

Хлорамфеникол (и его аналоги) по механизму антимикробного действия отличен от антимикробных ЛС других классов, характеризуется высокой избирательностью действия. Препарат относится к ингибиторам синтеза белка бактерий на уровне рибосомы "70S". Эта мишень состоит из двух субъединиц: большой "50S" и малой "30S". Хлорамфеникол подавляет синтез белка, связываясь с белком субъединицы "50S" рибосомы, нарушает процесс синтеза белка на стадии переноса аминокислот от аминоацил т-РНК на рибосомы, подавляет энзиматическую реакцию (ингибирует фермент пептидилтрансферазу), которая катализирует процесс формирования пептидных связей в процессе синтеза белка. РНК клеток бактерий изменяется (нестабильна) под влиянием хлорамфеникола и отличается от РНК нормальных клеток. ЛС подавляет синтез белка в размножающихся клетках и в стационарной культуре. В отношении большинства чувствительных микроорганизмов препарат оказывает бактериостатическое действие. Синтез пептидных связей в клетках может восстанавливаться после прекращения действия хлорамфеникола. В высоких концентрациях или в отношении высокочувствительных микроорганизмов (например Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae) хлорамфеникол может оказывать бактерицидное действие. ЛС хорошо проникает в клетки макроорганизма, что обеспечивает его активность в отношении ряда патогенов с внутриклеточной локализацией: риккетсий, хламидий, легионелл.

Предполагают, что дозозависимое обратимое угнетение функции костного мозга при терапии хлорамфениколом связано с подавлением на уровне митохондрий синтеза белка в клетках костного мозга; более чувствительны к действию ЛС незрелые или пролиферирующие клетки.

Способность хлорамфеникола в высокой степени избирательно подавлять белковый синтез используется при изучении ряда биохимических процессов и в синтетических исследованиях.

Резистентность

Резистентность к хлорамфениколу развивается чаще всего у энтеробактерий (20—60% штаммов), значительно реже у менингококков, нейссерий, грамположительных кокков (0,25—1% штаммов). Процесс находится в прямой зависимости от широты использования и длительности применения препарата в соответствующих регионах и стационарах, механизм передачи резистентности — плазмидный. Хлорамфеникол способствует селекции устойчивых штаммов, в том числе и полирезистентных. Механизм развития резистентности: изменение чувствительности фермента-мишени, инактивация хлорамфеникола ацетилтрансферазой (фермент, который продуцируют устойчивые клетки, в частности резистентные грамположительные кокки), нарушение транспортных систем клетки, феномен выброса.

Фармакокинетика

Хлорамфеникол (липофильное соединение с высокими диффузионными свойствами) хорошо и практически полностью **всасывается** при приеме внутрь, биодоступность — от 80% и выше; хорошо всасывается после

внутримышечного введения (концентрации в сыворотке сопоставимы с концентрациями после введения внутривенно). Максимальная концентрация в сыворотке после приема внутрь достигается через 1—3 часа (после 1 г через 2 часа) и составляет у взрослых в зависимости от дозы 12—18 мг/л, эффективные терапевтические концентрации поддерживаются в течение 6—8 часов. Безопасными считаются максимальные концентрации 25—30 мг/л, которые достигаются при применении высоких доз в случаях лечения менингитов (превышение этого уровня недопустимо). Хлорамфеникол связывается с белками плазмы у взрослых на 50—60%, у недоношенных и новорожденных — в пределах 30%. ЛС **распределяется** в организме быстро, но неравномерно в зависимости от ткани и органа. Объем распределения 0,6—1,0 л/кг. Наиболее высокие концентрации определяются в ткани почек и печени и в моче; в терапевтических концентрациях препарат определяется в легочной и в мышечной тканях. Хлорамфеникол проходит через гисто-гематические барьеры, проникает в грудное молоко. В СМЖ, при невоспаленных мозговых оболочках, концентрации составляют 20—50% от сывороточных, при менингитах 40—90%. В сыворотке плода определяется 30—80% от концентрации в сыворотке крови матери; в терапевтических концентрациях определяется в водянистой влаге и стекловидном теле, в плевральном выпоте, асцитической и синовиальной жидкостях, слюне. Очень хорошо проникает внутрь клеток и в эффективных концентрациях определяется в полинуклеарах, альвеолярных макрофагах, в клетках ретикулоэндотелия. Хлорамфеникол интенсивно (до 90%) **биотрансформируется в печени** (под действием глюкуронилтрансфераз и редуктаз) с образованием неактивных метболитов — глюкуронида и ариламина. У плода и новорожденных, из-за еще не развитой функции печени, биотрансформация недостаточна, что может привести к повышению концентрации хлорамфеникола в крови выше допустимой и к проявлению токсического действия препарата, в том числе к развитию "серого синдрома". Препарат **выводится,** главным образом, путем почечной секреции: 5—10% от дозы в виде неизмененного хлорамфеникола (клубочковая фильтрация) и до 80% в виде неактивных метаболитов (канальцевая секреция). Незначительные количества препарата и метаболитов (1—3%) выводятся с желчью/фекалиями, с фекалиями в большей степени после приема внутрь. **Период полувыведения** ЛС у взрослых при нормальной функции почек 1,5—3,3 ч, при нарушении функции почек, существенно не изменяется (3—4 ч), при тяжелом нарушении функции почек выведение несколько замедляется, и терапевтические концентрации в крови поддерживаются в течение 12 ч. При нарушении функции печени $T_{1/2}$ удлиняется до 5—11 ч. В связи с незрелостью функции почек и печени $T_{1/2}$ у недоношенных и новорожденных в первые дни после рождения достигает 24 ч и более, в возрасте от 10 дней до 4 недель — 10 ч, в более старшем возрасте — 3—6,6 ч.

Хлорамфеникола стеарат/пальмитат не обладает антимикробной активностью, применяется внутрь (не имеет горького вкуса), подвергается гидролизу в кишечнике с высвобождением активного хлорамфеникола, который затем полностью всасывается и биотранформируется в печени.

Для введения внутривенно или внутримышечно используют хлорамфеникола сукцинат в виде хорошо растворимой натриевой соли, также лишенной антимикробной активности. Гидролиз сукцината с высвобождением активного хлорамфеникола происходит в плазме крови, в печени, в почках и в ткани легкого, с последующей его биотрансформацией в печени. Скорость гидролиза индивидуальна, и на первых этапах после парентерального введения возможно выведение с почками негидролизованного (неактивного) хлорамфеникола сукцината. Концентрация активного хлорамфеникола в плазме крови зависит как от скорости гидролиза, так и от скорости выведения негидролизованного сукцината. Это определяет вариабельность фармакокинетики хлорамфеникола при парентеральном введении, которая наиболее

выражена у новорожденных и у детей раннего возраста. При показаниях к применению ЛС у детей (особенно раннего возраста) рекомендуется каждые 48 часов мониторинг концентрации хлорамфеникола в крови, которая не должна превышать допустимый максимальный уровень.

Показания

В/в, в/м или внутрь, как ЛС второго ряда в случаях, когда менее токсичные антимикробные ЛС неэффективны (том числе в связи с резистентностью возбудителя), противопоказаны из-за непереносимости или недоступны по тем или иным причинам.

- Менингит, вызванный *Haemophilus influenzae* и *H. parainfluenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae*.
- Абсцесс мозга, вызванный *Bacteroides fragilis* и другими, чувствительными к препарату патогенами.
- Брюшной тиф, паратифы, шигеллез при выделении в регионе более 80% штаммов, чувствительных к препарату.
- Чума.
- Туляремия.
- Бруцеллез.
- Тяжелые гнойно-септические процессы, в том числе интраабдоминальные и полости малого таза.
- Анаэробная инфекция, газовая гангрена.
- Ку-лихорадка, вызванная *Coxiella burnetii*.
- Пятнистая лихорадка Скалистых гор, вызванная *Rickettsia rickettsii*.
- Сыпной тиф, вызванный *Rickettsia typhi*.

Несмотря на широкий антимикробный спектр действия хлорамфеникола, данные по его высокой клинической эффективности при бактериальных инфекциях различной локализации и чувствительность возбудителей инфекций к препарату, в связи с особенностями токсикологии не следует применять хлорамфеникол для лечения брюшнотифозного носительства, неосложненных банальных бактериальных инфекций, пневмонии, фарингита, для профилактики бактериальных заболеваний (в том числе при респираторных вирусных инфекциях).

Местно (наружно, в гнойные полости, конъюнктивально):

- Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей — гнойничковые поражения кожи, фурункулы, карбункулы, гнойные раны, инфицированные ожоговые поверхности.
- Трещины сосков у кормящих матерей.
- Бактериальные инфекции глаз — конъюнктивит, кератит, блефарит, трахома.

Строгих ограничений для местного применения хлорамфеникола нет, но при обширных раневых поверхностях и длительном применении ЛС (в том числе в глазной практике) следует учитывать возможность всасывания и соответственно резорбтивного и токсического действия хлорамфеникола, с характерными для ЛС нежелательными реакциями.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к хлорамфениколу и его производным.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Новорожденные и ранний детский возраст.
- Заболевания органов кроветворения.
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Выраженные нарушения функции почек и печени.
- Псориаз, экзематозные поражения кожи.
- Грибковые заболевания кожи.
- Профилактика бактериальных инфекций.

Предостережения

Аллергия. С осторожностью следует применять хлорамфеникол у лиц, склонных к аллергическим заболеваниям.

Сердечно-сосудистая система. Не следует применять препарат у больных с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Система кроветворения. Хлорамфеникол в высоких суточных дозах (4 г в сутки и выше) и при длительных курсах лечения может вызывать эритро-, лейко-, тромбоцитопению, снижение количества ретикулоцитов, угнетение функции костного мозга.

Нарушение функции печени. Возможно нарушение метаболизма препарата и токсическое действие в связи с повышением концентрации в сыворотке крови. Применять препарат с осторожностью, проводить мониторинг концентрации в крови.

Стоматология. Проявлением миелотоксичности препарата может быть кровоточивость десен, замедление процессов заживления слизистой полости рта, инфекции полости рта. В процессе лечения хлорамфениколом не рекомендуется проводить стоматологические вмешательства. Рекомендуется инструктаж больного по вопросам гигиены полости рта, осторожность при пользовании зубными щетками.

Лучевая терапия и терапия цитостатиками. Применение хлорамфеникола после окончания курсов противоопухолевой терапии повышает риск токсических реакций на хлорамфеникол со стороны печени и кроветворной системы (угнетение функции костного мозга). Рекомендуется оценивать пользу/риск.

Беременность. Хлорамфеникол быстро проходит через плаценту и создает высокие концентрации в сыворотке крови плода. Пороков развития у человека, связанных с действием препарата не зарегистрировано. Вместе с тем, применение хлорамфеникола во время беременности и родов не рекомендуется в связи с возможным миелотоксическим действием на плод и соответственно угнетением костного мозга у новорожденных и недоношенных или развитием "серого синдрома".

Период грудного вскармливания. При терапевтических дозах концентрация хлорамфеникола в грудном молоке может достигать 25мг/л. Препарат не следует назначать кормящим женщинам, при абсолютных показаниях к применению грудное вскармливание следует отменить, молоко сцеживать и уничтожать.

Педиатрия. Недостаточность у недоношенных и новорожденных функции печени (в первую очередь) и почек создает высокий риск накопления токсических концентраций неметаболизированного активного препарата в крови, риск миелотоксических реакций и развития кардиоваскулярного коллапса — "серого синдрома" (снижение температуры тела, нарушение дыхания, сердечно-сосудистая недостаточность, вздутие живота, арективность, высокий риск летального исхода). Недоразвитие механизмов канальцевой секреции у недоношенных новорожденных приводит к накоплению неактивных метаболитов в крови

Гериатрия. Зависимость эффектов хлорамфеникола (в том числе токсических) от возраста изучена недостаточно. Учитывать возможное снижение биотранформации препарата, нарушение выведения активной фракции и метаболитов, риск повышения частоты и тяжести нежелательных реакций.

При применении лекарственных форм хлорамфеникола (мазь, эмульсия) для лечения трещин сосков грудное вскармливание не отменяют.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Алфетанил (средство для наркоза), в предоперационном периоде или во время операции	Снижение плазменного клиренса и удлинение действия алфетанила
Противосудорожные средства (производные гидантоина), препараты, вызывающие угнетение кроветворения и функции костного мозга, цитостатики, лучевая терапия	Усиление отрицательного влияния на кроветворение и функцию костного мозга, контроль и корректировка доз взаимодействующих препаратов
Пероральные противодиабетические средства — толбутамид, хлорпропамид	Усиление антидиабетического действия (снижение метаболизма препаратов).
Пероральные эстрогенсодержащие контрацептивы	Повышение частоты маточных кровотечений, снижение надежности контрацепции
Макролиды (эритромицин) и линкозамиды	Снижение активности макролидов и линкозамидов; антагонизм с хлорамфениколом на уровне мишени — субъединицы 50S рибосомы.
Фенобарбитал, рифампицин (рифампин) и другие индукторы микросомальных ферментов печени	Усиление метаболизма хлорамфеникола, снижение концентрации активного препарата в сыворотке крови, снижение эффективности

Группы и ЛС	Результат
Фенобарбитал, фенитоин, варфарин	Повышение концентрации в крови фенобарбитала, фенитоина, варфарина, усиление их действия.
Витамин B_{12}, препараты железа и фолиевой кислоты	Снижение стимулирующего влияния на гемопоэз (рекомендуется применять другой антибиотик).
Циклосерин	Усиление нейротоксического действия
Ристомицин	Усиление гематотоксичности
Пенициллины	Возможно снижение бактерицидного действия пенициллинов

Хлорамфеникол является ингибитором действия микросомальных ферментов печени и соответственно тормозит метаболизм ЛС, биотранформирующихся в печени на уровне микросомальных ферментов. С другой стороны индукторы этих ферментов снижают концентрацию активного хлорамфеникола в сыворотке крови.

Целесообразно избегать одновременного назначения хлорамфеникола и пенициллинов, если требуется быстрое бактерицидное действие при лечении тяжелых инфекций (менингит, септические состояния). Хлорамфеникол, как бактериостатическое ЛС, может препятствовать проявлению бактерицидного действия пенициллинов. Результаты достоверных клинических исследований по комбинированному применению хлорамфеникола и пенициллинов не опубликованы.

Побочные эффекты

Хлорамфеникол может вызвать серьезные нежелательные побочные действия со стороны кроветворной системы (включая токсическое действие на костный мозг), поэтому рассматривается как ЛС второго ряда, когда невозможно применить менее токсичные препараты с лучшей переносимостью. Системное (парентерально , внутрь) и местное применение хлорамфеникола и его препаратов необходимо проводить под постоянным контролем врача.

Гематологические реакции:

- дозо-зависимые, как правило обратимые (развиваются при передозировке препарата и концентрации в сыворотке крови выше 25—30мг/л), — анемия, лейкопения, тромбоцитопения, ретикулоцитопения, обычно проходят после отмены препарата;
- не зависящая от дозы и длительности лечения необратимая гипопластическая анемия (аплазия костного мозга), рассматривается как идиосинкразическая реакция у лиц с генетической предрасположенностью, встречается с частотой один случай на 25000—40000 больных, развивается чаще всего при системном действии препарата, причем может проявиться после однократной дозы или спустя несколько недель или месяцев после окончания курса лечения; 3) связанные с патологическими изменениями в крови — резкая бледность кожи, боль в горле, повышение температуры, кровотечения и кровоизлияния, выраженные слабость и утомляемость, требуют особого внимания, если развиваются спустя недели после отмены препарата и могут быть симптомом миелотоксического действия ЛС.

Тяжелая кардиоваскулярная недостаточность — "серый синдром" новорожденных, в связи с прямым токсическим действием препарата на миокард из-за накопления неизмененного хлорамфеникола в организме новорожденных и недоношенных в связи с недостаточностью ферментных систем печени (нарушение биотрансформации хлорамфеникола) и выделительной функции почек. Симптомы: цианоз, рвота, вздутие живота, нарушение дыхания, гипотермия, вазомоторный коллапс, ацидоз. Высокая летальность (до 40%), показано обменное переливание крови, гемосорбция. Очень редко может наблюдаться у взрослых больных при тяжелой недостаточности функции печени.

Со стороны нервной системы: спутанность сознания, галлюцинации, головная боль, нарушение психики, ретробульбарный неврит (боль в глазах, нечеткость или потеря зрения, паралич глазных яблок),

снижение остроты слуха и зрения, периферический неврит (онемение, покалывание, жгучая боль, слабость в кистях, ступнях).

Со стороны ЖКТ нарушения вкуса, тошнота, рвота, диарея, глоссит, стоматит, боль или неприятные ощущения в животе, в подложечной области.

Кожно-аллергические реакции: зуд, крапивница, жжение, ангионевротический отек, при применении местно глазных лекарственных форм — отечность вокруг глаза.

Эндотоксическая реакция Яриша—Герксгеймера (очень редко) описана при лечении хлорамфениколом больных брюшным тифом, бруцеллезом, сифилисом.

Псевдомембранозный колит (очень редко).

Развитие вторичной микотической инфекции (при длительных курсах лечения и у пациентов со сниженным иммунитетом).

При терапии хлорамфениколом (системно и местно на раневую или ожоговую поверхности) необходимо регулярно проводить анализы крови и контролировать функцию печени и почек. Рекомендуется каждые три дня клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и тромбоцитов. При применении у детей раннего возраста по жизненным показаниям необходим терапевтический лекарственный мониторинг.

Передозировка.

Симптомы: резко выраженные побочные явления, характерные для хлорамфеникола, со стороны кроветворной, сердечно-сосудистой, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, ангионевротический отек.

Лечение: реанимационные мероприятия, обменное переливание крови, симптоматическая терапия. При проведении диализа хлорамфеникол не удаляется в значительных количествах из крови.

Способы применения и дозы

Внутрь, натощак (за 30 мин до еды), при плохой переносимости внутрь (тошнота) — через час после еды.

Разовые дозы. Взрослым, в зависимости от заболевания и тяжести инфекции — 0,25—0,5 г, 3—4 р/сут, суточная до 2 г. Детям — до 3 лет по 10—15 мг/кг массы тела, 3—8 лет 0,15—0,2 г, старше 8 лет по 0,2—0,3 г, 3—4 р/сут. Курс лечения под строгим контролем врача 7—10 дней, при хорошей переносимости по показаниям — до 2 недель.

В/в, в/м. Взрослые: 50—100 мг/кг в сутки в 4 введения. Дети: по жизненным показаниям недоношенные и новорожденные в/в 6,5 мг/кг каждые 6 часов; в возрасте 2-х недель и старше, в/в 12,5 мг/кг каждые 6 часов или 25 мг/кг каждые 12 . От 1 года и старше при тяжелых инфекциях (бактериемия, менингит) в/в, в/м 50—100 мг/кг в сутки в четыре введения. В/в вводят струйно в течение не менее 1 минуты.

Максимальная разовая доза взрослым внутрь — 1 г.

Максимальная суточная доза взрослым внутрь — 4 г.

Средняя суточная доза для взрослых внутрь — 2 г, в 4 приема.

Местно. При инфекциях кожи и мягких тканей мази (линимент) в зависимости от характера поражения наносят тонким слоем на раневую поверхность, закладывают в рану/в полости, пропитывают мазью стерильные салфетки, которыми покрывают или рыхло заполняют рану. Для местного применения могут быть использованы растворы хлорамфеникола. При инфекции глаз прменяют глазные капли 0,25% водный раствор, по 1—2 капли в пораженный глаз, каждые 1—4 часа. Линимент 1%, закладывают за веки каждые 3—4 часа.

Синонимы

Левовинизоль (Россия), Левомицетин (Россия), Синтомицина линимент (Россия), Левомицетин-Акри линимент (Россия)

Хлорамфеникол/ Метилурацил

Антимикробные ЛС разных групп

Мазь на основе полиэтиленоксида. В 100 г мази хлорамфеникола 0,75 г, метилурацила 4 г

Кроме антибактериального, оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Применяется в первую очередь при резко выраженной воспалительной реакции и болевом синдроме. Полиэтиленоксиды, являющиеся основой мази, обладают выраженными дегидратирующими свойствами (высушивают раневую поверхность); соответственно мази следует применять в первой экссудативной фазе раневого процесса.

При применении местно возможно появление чувства жжения и болезненности в области нанесения мази, которые обычно быстро проходят.

Синонимы
Левомеколь (Россия)

Хлорамфеникол/ Сульфадиметоксин/ Метилурацил/ Тримекаин

Антимикробные ЛС разных групп

Мазь на основе полиэтиленоксида. В 100 г мази хлорамфеникола 1 г, сульфадиметоксина 4 г, метилурацила 4 г, тримекаина 3 г

Кроме антибактериального, оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие. Применяется в первую очередь при резко выраженной воспалительной реакции и болевом синдроме. Полиэтиленоксиды, являющиеся основой мази, обладают выраженными дегидратирующими свойствами (высушивают раневую поверхность); соответственно мази следует применять в первой экссудативной фазе раневого процесса.

При применении местно возможно появление чувства жжения и болезненности в области нанесения мази, которые обычно быстро проходят.

Синонимы
Левосин (Россия)

Цефадроксил (Cefadroxil)

Цефалоспорины

Табл. 1 г
Капс. 250 мг и 500 мг
Пор. д/суспорал. 125мг/5 мл и 250 мг/5 мл

Антимикробная активность

Цефадроксил действует преимущественно на грамположительные микроорганизмы.

Наиболее активен в отношении грамположительных кокков — S. *pyogenes, S.viridans, S.agalactiae, S.pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *S. aureus* и *Staphylococcus spp.* (оксациллиночувствительные штаммы).

Умеренно активен в отношении *E.coli, P.mirabilis, Shigella spp., Salmonella spp.*, грамотрицательных кокков (гонококки, менингококки), анаэробных кокков.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *H.influenzae,* другие грамотрицательные энтеробактерии и неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Не стабилен к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E.coli, P.mirabilis* устойчивы.

Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 250, 500 мг и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 9, 15 и 35 мг/л. Абсолютная биодоступность составляет 90% и не зависит от пищи. Связь с белками плазмы около 20%. $T_{1/2}$ в крови 1,4 ч. Не метаболизирует в организме. Около 80% ЛС **выводится** с мочой в неизмененном виде.

Показания

- Стрептококковый тонзиллит (ангина).
- Нетяжелые внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый артрит.
- Нетяжелые стафилококковые инфекции.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при нарушении функции почек.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды, полимиксины	Повышение (взаимно) нефротоксичности аминогликозидов, полимиксинов
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение концентрации ЛС в плазме, усиление нефротоксического эффекта

Побочные эффекты
Цефадроксил обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов. Клинически значимой нефротоксичностью не обладает.
- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции** — боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.

Способ применения и дозы
Внутрь 0,5—1 г 2 р/сут.
- У детей до 1 года — 12,5 мг/кг 2 р/сут.
- У детей 1—6 лет — 250 мг 2 р/сут.
- У детей старше 6 лет — 500 мг 2 р/сут.

Передозировка
Симптомы — головокружение, тошнота, рвота.

Лечение — отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Дурацеф (Италия)

Цефазолин (Cephazolin)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 0,5, 1 и 2 г

Антимикробная активность
Цефазолин действует преимущественно на грамположительные микроорганизмы.

Наиболее активен в отношении грамположительных кокков — *S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *S. aureus* и *Staphylococcus spp.* (оксациллиночувствительные штаммы).

Умеренно активен в отношении *E. coli, P. mirabilis, Shigella spp., Salmonella spp.*, грамотрицательных кокков (гонококки, менингококки), анаэробных кокков.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *H. influenzae*, другие грамотрицательные энтеробактерии и неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Не стабилен к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E. coli, P. mirabilis* устойчивы к ЛС.

Фармакокинетика
После в/м введения в дозе 0,5 и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 35—70 мг/л, после в/в введения 1 г — 180—200 мг/л. $T_{1/2}$ в крови составляет около 2 ч. Примерно на 80% связывается с белками плазмы. **Выводится** в основном с мочой в неизмененном виде. Не подвергается метаболизму.

Показания
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый мастит.
- Острый остеомиелит.
- Нетяжелые послеоперационные раневые инфекции (в комбинации с аминогликозидами).
- Стафилококковые инфекции, вызванные

чувствительными к оксациллину штаммами.
- Предоперационная профилактика в хирургии.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при почечной недостаточности;
- заболеваниях кишечника — колите (в анамнезе).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного действия
"Петлевые диуретики"	Блокада канальцевой секреции при одновременном применении цефазолина и "петлевых диуретиков"
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Повышение риска развития токсических реакций

Побочные эффекты
Цефазолин обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов. Клинически значимой нефротоксичностью не обладает.
- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции** — боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.

Способ применения и дозы
В/в или **в/м**.

У детей: 25—100 мг/кг/сут в 2 введения.

Передозировка
Симптомы: головокружение, тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Вулмизолин (Словакия), Золин (Индия), Золфин (Индия), Интразолин (Испания), Ифизол (Индия), Кефзол (Индия, Италия), Лизолин (Индия), Нацеф (Россия), Оризолин (Индия), Рефлин (Индия), Тотацеф (Италия), Цезолин (Индия), Цефазолин (Болгария, Австрия, Индия), Цефазолин Ватхэм (Россия), Цефазолин Никомед (Австрия), Цефазолин-КМП (Украина), Цефазолин-Тева (Израиль), Цефамезин (Словения, Турция), Цефезол (Россия), Цефзолин (Индия)

Цефаклор (Cefaclor)

Цефалоспорины

Капс. 0,25 г; 0,5 г
Табл. п.о. ретард 0,375 г
Пор. лиоф. д/сусп. орал. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл
Гран. д/сусп. орал. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл; 0,375 г

Антимикробная активность
Активен в отношении стафилококков и стрептококков, некоторых энтеробактерий (*E. coli, P. mirabilis, Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.*) и *N. gonorrhoeae.* Другие *Enterobacteriaceae* (*Enterobacter spp., P. vulgaris, Serratia spp., Citrobacter spp.*) обычно устойчивы.

Слабо активен в отношении *H. influenzae.*

Не активен в отношении энтерококков, метициллинорезистентных пневмококков, листерий, *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, анаэробов.

Механизм действия: действует бактерицидно (нарушает синтез клеточной стенки бактерий). Имеет широкий спектр действия, устойчив к действию бета-лактамаз, стафилококков.

Фармакокинетика

После приема внутрь всасывается быстро и практически полностью. **Биодоступность** — 95%. Максимальные концентрации в крови после однократного приема капсул или суспензии в дозе 250, 500 и 1000 мг достигается через 0,5—1 ч и составляют — 7, 13 и 23 мг/л, соответственно. $T_{1/2}$ в крови 0,8 ч. **Связывается** с белками плазмы на 25%. **Объем распределения** — 0,35 л/кг.

Не метаболизирует в организме. **Выводится** почками (60—85% в неизмененном виде). $T_{1/2}$ у пациентов с нарушением функции почек — 2,3—2,8 ч.

Показания

- Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей: пневмония, острый средний отит.
- Острый гнойный артрит, остеомиелит.
- Инфекции мочевыводящих путей.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамным антибиотикам.

Предостережения

Во время лечения следует:

- учитывать возможное получение положительных прямой и непрямой проб Кумбса, ложноположительной реакции мочи при определении глюкозы.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности;
- лейкопении;
- геморрагическом синдроме;
- беременности;
- кормлении грудью;
- грудного возраста (до 1 мес).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие магния или алюминия гидроксид	Замедление всасывания таблеток ретард
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного действия
Блокаторы канальцевой секреции	Увеличение концентраций ЛС в плазме, усиление нефротоксического эффекта
"Петлевые диуретики"	Блокада канальцевой секреции при одновременном применении цефаклора и "петлевых диуретиков"
Тетрациклины	Ослабление антимикробного эффекта
Фенилбутазон	Усиление нефротоксического действия
Хлорамфеникол	Ослабление антимикробного эффекта

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, зуд в области половых органов, крапивница, эозинофилия, артралгия, одышка, ангионевротический отек, конъюнктивит, синкопальные состояния, синдром Стивенса—Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, анафилаксия.
- **ЖКТ —** анорексия, запор, диспепсия (диарея, тошнота, рвота), псевдомембранозный колит, абдоминальные боли, гепатит, холестатическая желтуха.
- **ЦНС** (редко) — возбуждение, тревожность, бессонница, головокружение, парестезии, двигательное возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, астения.
- **Мочеполовая система —** нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия, никтурия, вагинит.
- **Система кроветворения** — гипопластическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, кровотечения.
- **Другие реакции —** гиперазотемия, повышение содержания мочевины, гиперкреатининемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, кандидомикоз, суперинфекция, потливость.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки ретард необходимо принимать вместе с пищей или в течение 1 ч после еды. Маленьким детям желательно назначать в виде суспензии.

Продолжительность курса лечения при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, составляет 7—10 дней.

Передозировка

Симптомы: тошнота, рвота, диарея.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Альфацет (Югославия), Верцеф (Индия), Цеклор (Италия), Цеклор Стада Международный (Германия)

Цефалексин (Cephalexin)

Цефалоспорины

Табл. 250 мг, 500 мг и 1 г
Капс. 250 мг и 500 мг
Пор. д/суспо. орал. 125 мг/5 мл и 250 мг/5 мл

Антимикробная активность

Цефалексин действует преимущественно на грамположительные микроорганизмы.

Наиболее активен в отношении грамположительных кокков — *S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *S. aureus* и *Staphylococcus spp.* (оксациллиночувствительные штаммы).

Умеренно активен в отношении *E. coli, P. mirabilis, Shigella spp., Salmonella spp.*, грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки), анаэробные кокки.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *H. influenzae*, другие грамотрицательные энтеробактерии и неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Не стабилен к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E. coli, P. mirabilis* устойчивы к ЛС.

Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 500 мг и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 9 и 17 мг/л. Абсолютная биодоступность 90% и не зависит от пищи. Связь с белками плазмы около 20%. $T_{1/2}$ 0,8 ч. Не метаболизирует в организме. Около 80% ЛС **выводится** с мочой в неизмененном виде.

Показания

- Стрептококковый тонзиллит (ангина).
- Нетяжелые внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый артрит.
- Нетяжелые стафилококковые инфекции.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности;
- псевдомембранозном колите (в анамнезе);
- грудного возраста (до 6 мес);
- при беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного действия
Индометацин, салицилаты	Замедление экскреции цефалексина

Побочные эффекты

Цефалексин обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов. Клинически значимой нефротоксичностью не обладает.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции** — боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.

Способ применения и дозы

Внутрь 0,5—1 г 4 р/сут.

У детей 30—60 мг/кг/сутв 3—4 приема.

Передозировка

Симптомы — головокружение, тошнота, рвота.

Лечение — отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Оспексин (Австрия), Палитрекс (Австрия), Споридекс (Индия), Цефаклен (Словакия), Цефалексин АКОС (Россия), Цефалексин-Тева (Израиль)

Цефалотин (Cephalothin)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 0,5 и 1 г

Антимикробная активность

Цефалотин действует преимущественно на грамположительные микроорганизмы. По уровню активности уступает цефазолину, особенно в отношении грамотрицательных бактерий.

Наиболее активен в отношении грамположительных кокков — S. *pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *S. aureus* и *Staphylococcus spp.* (оксациллиночувствительные штаммы).

Умеренно активен в отношении *E. coli, P. mirabilis, Shigella spp., Salmonella spp.*, грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки), анаэробные кокки.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *H. influenzae*, другие грамотрицательные энтеробактерии и неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Не стабилен к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. В настоящее время большинство госпитальных штаммов *E.coli, P.mirabilis* устойчивы к ЛС.

Фармакокинетика

После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации составляют около 60 мг/л. На 80—90% связывается с белками плазмы. $T_{1/2}$ в крови 0,5 ч. Подвергается метаболизму в печени. **Выводится** с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов. Период полувыведения — 0,5 ч.

Показания

Цефалотин уступает цефазолину по фармакокинетике и переносимости, поэтому в настоящее время практически не применяется. Может назначаться при нетяжелых стафилококковых инфекциях.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности;
- беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды, полимиксины	Усиление нефротоксического действия. Фармацевтическая несовместимость с аминогликозидами
Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного действия

Побочные эффекты

Цефалотин хуже переносится, чем цефазолин. В отличие от последнего, обладает умеренным нефротоксическим действием, особенно в сочетании с аминогликозидами.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.

- **Местные реакции** — боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.

Способ применения и дозы
В/в в дозе 0,5—1 г 4 р/сут.

Передозировка
Симптомы: головокружение, тошнота, рвота, судороги, нарушение сознания.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Цефалотина натриевая соль (Россия)

Цефамандол (Cephamandole)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 500 мг, 1 и 2 г

Антимикробная активность
Наиболее активен в отношении грамположительных кокков — *S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *S. aureus* и *Staphylococcus spp.* (оксациллиночувствительные штаммы), грамотрицательных бактерий — *H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis.*

Умеренно активен в отношении *E. coli, P. mirabilis, Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.*, анаэробных кокков.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, другие грамотрицательные энтеробактерии и неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика
После в/м введения в дозе 500 мг и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 13 и 30 мг/л, после в/в введения 1 г — 130 мг/л. $T_{1/2}$ в крови 0,85 ч. Примерно на 60—80% связан с белками плазмы. Выводится в основном с мочой в неизмененном виде. Не метаболизирует.

Показания
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом).
- Острый артрит.
- Острый остеомиелит.
- Стафилококковые инфекции (чувствительные к оксациллину).

Противопоказания
- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при почечной недостаточности;
- беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость. Усиление нефротоксичности
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Повышение риска развития токсических реакций
Этанол	Не совместим с этанолом, ингибирование ацетальдегидрогеназы приводит к развитию дисульфирамоподобной реакции (абдоминальная боль, гиперемия лица, головная боль, гипотензия, тошнота, рвота, сердцебиение, потливость)

Побочные эффекты
Цефуроксим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.
- **Аллергические реакции** немедленного типа — анафилактический шок, анги-

оневротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции** — боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции —** вагинальный кандидоз.

Способ применения и дозы
В/в или в/в в дозе 0,5—2 г 4 р/сут.

Передозировка
Симптомы: головокружение, тошнота, рвота.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Мандол (Италия), Цефамабол (Россия), Цефамандола нафат (Россия), Цефамандола нафат стерильный (Италия), Цефат (Россия)

Цефепим (Cefepime)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 0,5, 1 и 2 г

Антимикробная активность
Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — *N. gonorrhoeae, N. meningitidies, H. influenzae, M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M. morganii*), грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину), *S. aureus.*

Умеренно активен в отношении *P. aeruginosa*, коагулазонегативных стафилококков, *Acinetobacter spp.*, грамположительных анаэробов.

Слабо активен в отношении листерий, *E. faecalis.*

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика
После в/в введения в дозе 1 г максимальные концентрации в крови составляют 75 мг/л, после в/в введения 2 г — 190 мг/л. $T_{1/2}$ в крови 2 ч. Примерно на 20% связывается с белками плазмы. **Проникает** через ГЭБ при менингите. 75—90% введенной дозы **выводится** с мочой в неизмененном виде.

Показания
- Госпитальные инфекции (пневмония, в том числе у пациентов на ИВЛ; инфекции мочевыводящих путей; интраабдоминальные и гинекологические инфекции (в сочетании с метронидазолом); послеоперационные раневые инфекции; сепсис.
- Инфекции на фоне нейтропении.
- Инфекции, вызванные *P.aeruginosa.*
- Инфекции, вызванные резистентными к цефалоспоринам III поколения энтеробактериями.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при беременности;
- кормлении грудью;
- периода недоношенности;
- при гипербилирубинемии (у новорожденных);
- колите (в анамнезе).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость
ЛС, блокирущие канальцевую секрецию	Повышение концентрации цефепима в сыворотке, удлинение $T_{1/2}$ и усиление его нефротоксичности (повышается риск развития нефронекроза)

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты непрямого действия	Повышение эффективности непрямых антикоагулянтов за счет подавления кишечной микрофлоры (снижает протромбиновый индекс)
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов	Уменьшение биодоступности вследствие изменения внутрижелудочного pH
НПВС	Замедление экскреции цефепима и повышение риска развития кровотечения
Гепарин, другие антимикробные ЛС	Фармацевтически не совместим

Побочные эффекты

Цефепим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции —** боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы

В/в в дозе 1—2 г 2 р/сут, при нейтропении — 2 г 3 р/сут.

У детей 50 мг/кг/сут в 2 введения.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Максипим (Италия)

Цефиксим (Cefixime)

Цефалоспорины

Табл. 400 мг
Пор. д/сусп. орал. 100 мг/5 мл

Антимикробная активность

Спектр активности сходен с цефотаксимом, за исключением стафилококков (цефиксим не активен). Уровень активности цефиксима против грамотрицательных бактерий ниже, чем цефотаксима. Не активен в отношении *P.aeruginosa.*

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — *N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M. morganii*).

Умеренно активен в отношении *S. pneumoniae, Streptococcus spp.*

Не действует на стафилококки, энтерококки, *P.aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 400 мг максимальные концентрации в крови достигаются через 3—4 ч и составляют в среднем 3,6 мг/л. Абсолютная биодоступность 50%. Пища существенно не влияет на степень всасывания цефиксима. Препарат на 65% связывается с белками плазмы. $T_{1/2}$ в крови 3—4 ч. За 24 ч с мочой выводится 20—30% принятой дозы ЛС.

Показания

- Внебольничные респираторные инфекции (обострение хронического бронхита, пневмония, острый средний отит, синусит).
- Инфекции мочевыводящих путей (внебольничные и госпитальные) — пиелонефрит, острый и рецидивирующий цистит.
- Кишечные инфекции (особенно у детей) — шигеллезы, сальмонеллезы, диарея путешественников.
- Острая гонорея.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Побочные эффекты
Цефиксим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.
- Аллергические реакции
- **Местные реакции —** боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы
Внутрь в дозе 400 мг 1 р/сут.

У детей 8 мг/кг/сут в 1 прием.

Передозировка
Симптомы: головокружение, тошнота, рвота

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Супракс (Иордания), Супракс (Венгрия), Цефспан (Япония)

Цефобид (Cefobid)
Pfizer

Цефоперазон (Cefoperazone)

Бета-лактамные антибиотики

Пор. лиоф. д/ин. 1 г; 2 г

Антимикробная активность
Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизма. Обладает широким спектром действия.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический штамм группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический штамм группы В), *Enterococcus faecalis*, многих др. штаммов бета-гемолитических *Streptococcus spp.*; грамотрицательных микроорганизмов — *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (включая *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Haemophilus influenzae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.* (в т.ч. *Serratia marcescens*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, многих штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas* др. видов, некоторых штаммов *Acinetobacter spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазы), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*; анаэробных микроорганизмов — грамположительных и грамотрицательных кокков (включая *Peptococcus, Peptostreptococcus* и Veilloneilla spp.), грамположительных споро- и неспорообразующих анаэробов (*Clostridium spp., Eubacterium spp., Lactobacillus spp.*) и грамотрицательные (включая *Fusobacterium spp.*, многие штаммы *Bacteroides spp., Prevotella spp.* и др. представители штаммов *Bacteroides spp.*).

Показания
Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:
- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей.
- Инфекции верхних и нижних мочевыводящих путей.
- Абдоминальные инфекции (перитонит, холецистит, холангит и др.).
- Инфекции мочевыводящих путей, органов малого таза (эндометрит, гонорея и др. инфекции половых путей).
- Септицемия.
- Менингит.
- Инфекции костей и суставов.

- Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны и ожоги.
- Воспалительные заболевания тазовых органов, эндометрит, гонорея и другие инфекции половых путей.

Способы применения и дозы

В/в или **в/м**. Лечение может быть начато до получения результатов исследования чувствительности микроорганизмов.

Схемы лечения

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами	в/в, в/м	взрослым — 2—4 г; при тяжелом течении инфекций доза может быть увеличена до 12 г/сут: 2—4 г (каждые 8 ч) или 3—6 г (каждые 12 ч); детям — суточные дозы от 50 до 200 мг/кг	2 р/сут; при тяжелом течении инфекций — каждые 8 ч (2—4 г) или 12 ч (3—6 г); детям — в 2 приема (каждые 12 ч)
Антибактериальная профилактика послеоперационных осложнений	в/в	по 1 г или 2 г	за 30—60 мин до начала операции с повтором каждые 12 ч (в большинстве случаев в течение не более 24 ч)*
Неосложненный гонококковый уретрит	в/м	500 мг	однократно

* При операциях с повышенным риском инфицирования (например, операциях в колоректальной области), или если возникшее инфицирование может нанести особенно большой вред (например, при операциях на открытом сердце или протезировании суставов), профилактическое применение препарата может продолжаться в течение 72 ч после завершения операции.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 008921 от 15.04.99

Цефоперазон (Cefoperazone)

Цефалоспорины

Пор. д/ин.250 мг, 500 мг, 1 и 2 г

Антимикробная активность

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — *N.gonorrhoeae, N.meningitidis, H.influenzae, M.catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E.coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M.morganii*), грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).

Умеренно активен в отношении стафилококков.

В отличие от цефотаксима, действует на *P.aeruginosa* и частично на другие неферментирующие микроорганизмы.

Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 25 мг/л, после в/в введения 1 г — 125 мг/л, после 2 г — 260 мг/л. $T_{1/2}$ в крови 1,9—2,5 ч. В крови на 80—90% связывается с белками плазмы. Не проникает через ГЭБ. Высокие концентрации достигаются в желче, кишечнике, брюшной полости. **Биотрансформируется** в печени. Особенностью фармакокинетики является преимущественно билиарная экскреция ЛС.

Показания

- Инфекции, вызванные *P.aeruginosa*.
- Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (пневмония, сепсис).
- Интраабдоминальные инфекции (в комбинации с линкозамидами или метронидазолом).
- Инфекции печени и желчевыводящих путей.
- Инфекции на фоне нейтропении.

Противопоказания

Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечно-печеночной недостаточности;
- при беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (при необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоны и аминогликозидом назначают в виде последовательного дробного в/в введения с использованием двух отдельных в/в катетеров)
Пероральные антикоагулянты	Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения
Тромболитики	Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения
Гепарин	Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения
Этанол	Развитие дисульфирамоподобных реакций

Побочные эффекты

Цефоперазон обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов. Побочные реакции со стороны кишечника наблюдаются несколько чаще, чем при применении других цефалоспоринов III поколения.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции —** боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы

В/в или **в/м** в дозе 1—2 г 2 р/сут.

У детей 50—100 мг/кг/сут в 2—3 введения.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Дардум (Италия), *Медоцеф (Кипр), Цефобид (Италия)*, Цефоперабол (Россия)

Цефоперазон/ Сульбактам (Cefoperazone/ Sulbactam)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 2 г (цефоперазон : сульбактам 1:1)

Антимикробная активность

Спектр активности сходный с цефоперазоном, однако в отличие от последнего, активен в отношении анаэробных микроорганизмов, включая *B.fragilis.* Действует на некоторые грамотрицательные энтеробактерии, устойчивые к цефоперазону, прежде всего штаммы *Klebsiella spp., E.coli, P.mirabilis*, продуцирующих плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра. Кроме того, за счет собственной активности сульбактама, проявляет высокую активность против *Acinetobacter spp.*

Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 25 мг/л, после в/в введения 1 г — 125 мг/л, после в/в 2 г — 260 мг/л. Период полувыведения — 1,9—2,5 ч. На 80—90% связывается с белками плазмы. Не проникает через ГЭБ. Высокие концентрации достигаются в желче, кишечнике, брюшной полости. **Биотрансформируется** в печени. Особенностью фармакокинетики является преимущественно билиарная экскреция ЛС.

Сульбактам не оказывает существенного влияния на фармакокинетику цефоперазона.

Показания

- Госпитальные интраабдоминальные инфекции (перитонит, внутрибрюшные абсцессы, инфицированный панкреонекроз, инфекции печени и желчевыводящих путей).
- Госпитальные инфекции малого таза.
- Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии.
- Госпитальный сепсис (кроме ангиогенного).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечно-печеночной недостаточности;
- при беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (при необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоны и аминогликозиды назначают в виде последовательного дробного в/в введения с использованием двух отдельных в/в катетеров).
Пероральные антикоагулянты	Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения
Тромболитики	Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения
Гепарин	Повышение риска возникновения гипопротромбинемии, кровотечения
Этанол	Развитие дисульфирамоподобных реакций

Побочные эффекты

Цефоперазон/сульбактам обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции —** боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы

В/в в дозе 2—4 г 2 р/сут.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Сульперазон (Турция)

Цефотаксим (Cefotaxime)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 250 мг, 500 мг, 1 и 2 г

Антимикробная активность

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — N.*gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *M.morganii*), грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).

Умеренно активен в отношении стафилококков.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, P.aeruginosa и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

В настоящее время многие госпитальные штаммы грамотрицательных энтеробактерий, продуцирующих плазмидные бета-лактамазы расширенного спектра или хромосомные бета-лактамазы класса С, устойчивы к цефотаксиму.

Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг — 1 г максимальные концентрации в крови составляют 15,4 мг/л, после в/в введения 1 г — 40—80 мг/л. $T_{1/2}$ в крови 1,1 ч. Примерно на 30—50% связывается с белками плазмы. Особенностью фармакокинетики является **метаболизм** ЛС в печени с образованием метаболита, обладающего собственной антимикробной активностью и синергидным действием с цефотаксимом. Хорошо проникает через ГЭБ при менингите. Примерно 50% введенной дозы **выводится** с мочой, остальная часть — метаболизирует и выводится с мочой и фекалиями.

Показания

- Внебольничная пневмония тяжелого течения.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом), нетяжелые госпитальные интраабдоминальные инфекции.
- Гнойный менингит.
- Острая гонорея.
- Генерализованный сальмонеллез.
- Послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- периода новорожденности;
- при кормлении грудью (в незначительных концентрациях выделяется с молоком);
- с хронической почечной недостаточностью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость
НПВС	Увеличение риска кровотечений при сочетании с антиагрегантами
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Увеличение плазменных концентраций цефотаксима
Растворы других антибиотиков	Фармацевтически несовместим в одном шприце или капельнице

Побочные эффекты

Цефотаксим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции —** боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы

В/в или **в/м**.

У детей 50—100 мг/кг/сут в 3 введения, при менингите — 200 мг/кг/сут в 4—6 введений.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Дуатакс (Индия), Интратаксим (Испания), Кефотекс (Индия), Клафобрин (Россия), *Клафоран (Франция)*, Лифоран (Индия), Оритаксим (Индия), Талцеф (Индия), Тарцефоксим (Польша), *Тиротакс (Португалия)*, Цетакс (Индия), Цефабол (Россия), Цефантрал (Индия), Цефосин (Россия), Цефотаксим—КМП (Украина), Цефтакс (Индия)

Цефтазидим (Ceftazidime)

Цефалоспорины

Пор. д/ин.250 мг, 500 мг, 1 и 2 г

Антимикробная активность
Сходная с цефотаксимом, однако менее выраженная против пневмококков и стафилококков. В отличие от цефотаксима, действует на *P.aeruginosa* и частично на другие неферментирующие микроорганизмы.

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — *N.gonorrhoeae, N.meningitidis, H.influenzae, M.catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E.coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M.morganii*), грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).

Умеренно активен в отношении стафилококков.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, большинство анаэробов.

Фармакокинетика
После в/м введения в дозе 500 мг 1 г максимальные концентрации в крови составляют 20 мг/л, после в/в введения 1 г — 77 мг/л, после в/в 2 г — 185 мг/л. $T_{1/2}$ в крови 1,9 ч. Связывание с белками плазмы менее 10%. Хорошо **проникает** через ГЭБ при менингите. 90% введенной дозы ЛС **выводится** с мочой.

Показания
- Инфекции, вызванные *P.aeruginosa.*
- Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (пневмония, сепсис).
- Интраабдоминальные инфекции (в комбинации с линкозамидами или метронидазолом).
- Инфекции на фоне нейтропении.
- Инфекции у пациентов с муковисцидозом.

Противопоказания
Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при почечной недостаточности;
- при беременности (I триместр);
- периода новорожденности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость.
Ванкомицин	Фармацевтическая несовместимость.
Гепарин	Фармацевтическая несовместимость

Побочные эффекты
Цефтазидим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.
- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции —** боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы
В/в или **в/м** в дозе 1—2 г 3 р/сут.

У детей 30—100 мг/кг/сутв 2—3 введения.

Передозировка
Симптомы: головокружение, тошнота, рвота

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Биотум (Польша), Вицеф (Россия), Кефадим (Испания), Тизим (Индия), Фортазим (Индия), Фортум (Италия), Цефтидин (Индия)

Цефтибутен (Ceftibuten)

Цефалоспорины

Капс.200 мг и 400 мг
Пор. д/сусп. орал.180 мг/5 мл

Антимикробная активность
Спектр и уровень активности сходен с цефиксимом, за исключением пневмококков/стрептококков (цефтибутен не активен).

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — *N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E. coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Serratia spp., Providencia spp.*).

Умеренно активен в отношении *Enterobacter spp., Citrobacter spp.*

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки, *P.aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика
После приема внутрь в дозе 200 мг максимальные концентрации в крови достигаются через 3 ч и составляют 9,3 мг/л. Абсолютная биодоступность 80%. Пища снижает степень всасывания цефтибутена. Связывается с белками плазмы на 65—77%. $T_{1/2}$ в крови составляет 1,8—2 ч. **Выводится** с мочой, 80% — в неизмененном виде.

Показания
- Инфекции мочевыводящих путей (внебольничные и госпитальные), пиелонефрит, острый и рецидивирующий цистит.

Противопоказания
- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- при беременности;
- кормлении грудью;
- хроническом колите (в т.ч. в анамнезе).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антагонисты H_2- гистаминовых рецепторов	Уменьшение биодоступности вследствие изменения внутрижелудочного pH
Аминогликозиды	Блокирование секреции цефтибутена, повышение его концентрации в сыворотке, удлинение $T_{1/2}$
Антикоагулянты непрямого действия	Повышение эффективности непрямых антикоагулянтов за счет подавления кишечной микрофлоры (снижает протромбиновый индекс)

Побочные эффекты
Цефтибутен обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов. Наиболее частые побочные эффекты наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта.
- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции —** боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile.*

Способ применения и дозы

Внутрь в дозе 400 мг 1 р/сут или 200 мг 2 р/сут.

У детей 9 мг/кг/сут в 1 прием.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Цедекс (Италия)

Цефтизоксим (Ceftizoxime)

Цефалоспорины

Пор. лиоф. д/ин. 0,5 г; 1 г

Антимикробная активность

Обладает широким спектром антимикробного действия, который включает различные аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Активен в отношении грамположительных аэробов: *S. aureus, S. epidermidis* (включая продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы), *S. agalactiae, S. pneumoniae, S. pyogenes*; грамотрицательные аэробов: *Acinetobacter spp., Enterobacter spp., E. coli, H. influenzae* (включая ампициллиноустойчивые штаммы), *K. pneumoniae, M. morganii, N. gonorrhoeae, P. mirabilis, P. vulgaris, P. rettgeri, S. marcescens*; анаэробов: *Bacteroides spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*

Не активен в отношении метициллинорезистентных *S. auerus*, энтерококков, *P. aeruginosa.*

Фармакокинетика

Максимальные концентрации в крови после в/м введения 0,5 и 1 г — 13,7 и 39 мг/л после в/в введения 2 и 3 г — 110,9 и 174 мг/л. $T_{1/2}$ в крови 1,7 ч.

Связывается с белками крови — 30%. Терапевтические концентрации достигаются в различных жидкостях и тканях организма: желчи, плевральной, перитонеальной, асцитической и других жидкостях, костях, желчном пузыре, сердце, простате, матке. **Выделяется** почками в неизмененном виде (около 80%), создавая высокие концентрации в моче.

Показания

Смешанные аэробно-анаэробные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами.

- Интраабдоминальные инфекции.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.
- Гинекологические инфекции.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.
- Грудной возраст (до 6 мес).

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности;
- псевдомембранозном колите, энтерите или колите, связанном с применением антимикробных ЛС;
- при беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
"Петлевые" диуретики	Понижение клиренса цефтизоксима
Этанол	Развитие дисульфирамоподобной реакции

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции —** крапивница, кожный зуд, гиперемия кожи, лихорадка, эозинофилия; отек Квинке, анафилактический шок, токсический

эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, синдром Стивенса—Джонсона.

- **ЦНС —** головная боль, парестезии, у пациентов с почечной недостаточностью — судорожный синдром.
- **ЖКТ —** тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли, псевдомембранозный энтероколит, дисбактериоз.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфотазы.
- **Система кроветворения** — лейкопения, нейтропения, тромбоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, эозинофилия.
- **Мочевыводящая система —** нефротоксичность, олигурия, повышение содержания мочевины; гематурия, протеинурия.
- **Местные реакции** — при быстром в/в введении — некроз, флебит, тромбофлебит, боль, отек.

Способ применения и дозы

В/в (струйно или капельно), **в/м**.

Для в/в струйного введения разводят водой для инъекций, физиологическим раствором или 5% раствором глюкозы; вводят очень медленно. Для в/в капельного введения, растворенный смешивают с 5% раствором глюкозы, растворами электролитов или аминокислот, и проводят инфузию в течение 30—120 мин.

Предостережения

После разведения препарат можно хранить при комнатной температуре в течение 7 ч и в холодильнике — в течение 48 ч. Если раствор за время хранения пожелтел, его применение допускается.

При нарушении функции почек проводят коррекцию дозы в зависимости от клиренса креатинина.

Клиренс креатинина	Доза	Кратность приема
50—79 мл/мин	500 мг	каждые 8 ч
5—49 мл/мин	250—500 мг	каждые 12 ч
0—4 мл/мин, диализ	500 мг (каждые 48 ч) или 250 мг (каждые 24 ч)	каждые 48 ч (500 мг) или 24 ч (250 мг)

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: отмена ЛС. Симптоматическая терапия.

Синонимы

Эпоцелин (Япония)

Цефтриаксон (Ceftriaxon)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 250 мг, 500 мг, 1 и 2 г

Антимикробная активность

Наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий — *N.gonorrhoeae, N.meningitidis, H.influenzae, M.catarrhalis* и *Enterobacteriaceae* (*E.coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M.morganii*), грамположительных кокков — стрептококков и пневмококков (в том числе штаммов, устойчивых к пенициллину).

Умеренно активен в отношении стафилококков.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, *P.aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг максимальные концентрации в крови составляют 40—85 мг/л, после в/в введения 1 г — 160 мг/л. $T_{1/2}$ в крови — 8 ч. Примерно на 85—95% связывается с белками плазмы. **Не метаболизирует** в организме. Хорошо **проникает** через ГЭБ при менингите. Имеет двойной путь элиминации — примерно 60% введенной дозы **выводится** с мочой в неизмененном виде, 40% — с фекалиями.

Показания

- Внебольничная пневмония тяжелого течения.
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей.

- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом), нетяжелые госпитальные интраабдоминальные инфекции.
- Гнойный менингит.
- Острая гонорея.
- Генерализованный сальмонеллез.
- Послеоперационные инфекции кожи и мягких тканей.
- Острый средний отит.

Противопоказания
Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения
С осторожностью назначать пациентам:
- новорожденным до 7 дней;
- при гипербилирубинемии у новорожденных;
- недоношенным детям;
- с почечной/печеночной недостаточностью;
- неспецифическим язвенным колитом, энтеритом или колитом, связанным с применением антимикробных ЛС;
- при кормлении грудью;
- при беременности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
НПВС и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов	Повышение риска развития кровотечения
Растворы, содержащие другие антибиотики	Фармацевтическая несовместимость

Побочные эффекты
Цефтриаксон обычно хорошо переносится. Побочные реакции со стороны кишечника наблюдаются несколько чаще, чем при применении цефотаксима.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.
- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — псевдохолелитиаз, гипербилирубинемия и желтуха у новорожденных, особенно у недоношенных; транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции** — вагинальный кандидоз, кандидоз полости рта, колит, вызванный *C. difficile*.

Способ применения и дозы
В/в или **в/м**.

Внебольничные инфекции	1 г	1 р/сут
Госпитальные инфекции	2 г	1 р/сут
Менингит	2 г	2 р/сут
Острая гонорея	250 мг (в/м)	однократно

У детей 30—50 мг/кг/сут в 1 введение, при тяжелых инфекциях — 80 мг/кг/сут, при менингите — 100 мг/кг/сут в 2 введения.

Передозировка
Симптомы: головокружение, тошнота, рвота.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы
Биотраксон (Польша), Ифицеф (Индия), *Лендацин (Словения)*, Лифаксон (Индия), Лонгацеф (Португалия), *Мегион (Португалия)*, *Офрамакс (Индия)*, Роцефин (Швейцария), Терцеф (Болгария), Тороцеф (Индия), Триаксон (Индия), Троксон (Индия), Форцеф (Турция), Цефаксон (Индия), Цефсон (Турция), Цефтриаксон-АКОС (Россия), Цефтриаксон-КМП (Украина), Цефтриаксон ПНИТИА (Россия), Цефтрон (Бангладеш)

Цефуроксим (Cefuroxime)

Цефалоспорины

Пор. д/ин. 250 мг, 750 мг и 1,5 г

Антимикробная активность

Наиболее активен в отношении грамположительных кокков — *S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae* (пенициллиночувствительные штаммы), *S. aureus* и *Staphylococcus spp.* (оксациллиночувствительные штаммы), грамотрицательных бактерий — *H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis.*

Умеренно активен в отношении *E. coli, P. mirabilis, Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp*, анаэробных кокков.

Не действует на оксациллинорезистентные стафилококки, энтерококки, другие грамотрицательные энтеробактерии и неферментирующие бактерии, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика

После в/м введения в дозе 500 мг и 1 г максимальные концентрации в крови составляют 27 и 40 мг/л, после в/в введения 1 г — 110 мг/л. $T_{1/2}$ в крови — 1,2—1,5 ч. На 30—50% связывается с белками плазмы. **Выводится** в основном с мочой в неизмененном виде. Не подвергается **метаболизму**.

Показания

- Внебольничная пневмония.
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей.
- Внебольничные инфекции мочевыводящих путей.
- Внебольничные интраабдоминальные инфекции (в сочетании с линкозамидами или метронидазолом).
- Острый артрит.
- Острый остеомиелит.
- Стафилококковые инфекции (чувствительные к оксациллину).
- Предоперационная профилактика в хирургии.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к бета-лактамам.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:

- при почечной недостаточности;
- при беременности;
- кормлении грудью.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Аминогликозиды	Фармацевтическая несовместимость
Раствор натрия бикарбоната 2,74%	Фармацевтическая несовместимость
"Петлевые" диуретики	Замедление канальной секреции, снижение почечного клиренса, повышение концентрации в плазме и увеличение $T_{1/2}$ цефуроксима

Побочные эффекты

Цефуроксим обычно хорошо переносится.

Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов.

- **Аллергические реакции немедленного типа** — анафилактический шок, ангионевротический отек, бронхоспазм; **отсроченные реакции** — крапивница, кожный зуд, эритема, эозинофилия, артралгии, васкулит.
- **Местные реакции** — боль при в/м введении, флебиты при в/в введении.
- **ЦНС** — головная боль, головокружение.
- **Печень** — транзиторное повышение АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.
- **ЖКТ** — тошнота, рвота, диарея.
- **Система кроветворения** (редко) — тромбоцитопения, эозинофилия.
- **Суперинфекции —** вагинальный кандидоз.

Способ применения и дозы

В/в или **в/м**.

У детей 50—100 мг/кг/сут в 3 введения.

Передозировка

Симптомы: головокружение, тошнота, рвота.

Лечение: отмена ЛС, симптоматическая терапия.

Синонимы

Аксетин (Кипр), Зинацеф (Италия), Зиннат (Великобритания), *Кетоцеф (Хорватия)*, Суперо (Италия), Цефуксим (Индия), Цефурабол (Россия)

Циклопирокс (Ciclopirox)

Противогрибковые ЛС разных групп

Р-р наружн. 8%
Крем 1%

Антимикробная активность

Активен в отношении: *Trichophyton* (*rubrum, mentagrophytes, verrucosum, tonsurans, quinckeanum, equinum, concentricum, epilans, ferrugineum, gallnae, Schoenleinii, soudanense, terrestre, violaceum*), *Microsporum (canis, gypseum, audouinii, langeroni, nanum), E. floccosum, Candida* (*albicans, tropicals, krusei, parapsilosis, pseudotropicalis, lipolytica, quiliermondii, brumpti, utilis, viswanathii*), *C. neoformans, H. capsulatum, S. schenkii, T. glabrata, B. dermatitidis, P. brasiliensis, S. cerevisiae, Aspergillus* (*fumigatus, flavus, niqer*), *P. chrysogenum, P. notatum.* Обладает антимикробным действием в отношении грамположительных и большинства грамотрицательных возбудителей. Подавляет развитие микоплазм и трихомонад.

МПК для дерматофитов, грибов рода кандида, плесневых и дрожжеподобных грибов — 0,98—3,9 мкг/мл, МПК для микоплазмы и Trichomonas vaginalis — 7,8—31,3 мкг/мл. Значения фунгицидных концентраций при однодневном применении превышают МПК в 20—30 раз и др.

Фармакокинетика

При нанесении на обширные поверхности (750 $см^2$) и на длительное время (6 ч и более) всасывается и может обнаруживаться в крови (1,3% дозы), при этом 94—97% **связывается** с белками плазмы, $T_{1/2}$ составляет около 1,7 ч; **выводится** почками.

Показания

- Лечение и профилактика грибковых инфекций кожи и слизистых оболочек, в т.ч. разноцветного лишая, онихомикозов, грибковых вагинитов и вульвовагинитов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к другим азольным противогрибковым ЛС в анамнезе.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 10 лет).

Предостережения

Рекомендуется одновременное лечение половых партнеров.

Во время лечения следует:

- избегать попадания раствора и крема в глаза;
- учитывать, что при длительном наружном применении ЛС возможны явления сенсибилизации;
- избегать использования косметического лака для ногтей.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антимикотические средства системного действия	Усиление эффекта циклопорокса

Побочные эффекты

- **Местные реакции** — редко: зуд, жжение или раздражение кожи, гиперемия и шелушение кожи около пораженного ногтя.
- **Аллергические реакции**.

Способ применения и дозы

Интравагинально вводят перед сном глубоко во влагалище 0,2% раствор в виде спринцевания (из одноразового флакона с наконечником), **вагинальные суппозитории** или крем вагинальный (с помощью прилагаемого аппликатора одноразового действия). Для каждой процедуры используют новый одноразовый аппликатор. Для предупреждения повторной инфекции необходимо дополнительно обрабатывать соседние с влагалищем участки кожи (наружные половые органы вплоть до заднего прохода). Для этого, выдавив из тюбика небольшое количество крема, наносят его на обрабатываемый участок с помощью ватного тампона.

Наружно, раствор для наружного применения или крем наносят на пораженные участки и слегка втирают.

Для профилактики микозов порошок для наружного применения (пудру) насыпают в носки и/или обувь.

В целях повышения эффективности лечения необходимо регулярно стачивать весь измененный материал ногтей и применять защитную повязку из пленки (вечером втирают в ноготь большое количество крема, дают ему немного просохнуть и перевязывают; утром повязку удаляют и несколько раз в течение дня втирают в ноготь раствор ЛС).

При лечении и профилактики вагинитов и вульвовагинитов **длительность лечения** составляет 6 дней, при необходимости курс лечения продолжают до 14 дней.

Лечение при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек (в т.ч. разноцветного лишая, онихомикозов) проводят до исчезновения кожных явлений, как правило, 2 нед. Для предупреждения рецидивов рекомендуется продолжать терапию еще 1—2 нед после исчезновения симптомов.

Продолжительность применения циклопорокса при онихомикозах составляет от 4 до 28 нед, в зависимости от тяжести случая, средняя продолжительность — около 12 нед. Длительность применения лака не должна превышать 6 мес.

Синонимы
Батрафен (Германия, Индия)

Циклосерин (Cicloserine)

Противотуберкулезные ЛС разных групп

Капс. 250 мг

Антимикробная активность

Циклосерин является антибиотиком широкого спектра действия. Он задерживает рост большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, простейших, спирохет, риккетсий, вирусов *Herpes* и др. Среди микобактерий наиболее чувствительны к нему микобактерии туберкулеза человеческого и бычьего типа. Циклосерин действует бактериостатически на быстро растущие атипичные штаммы микобактерий, устойчивые к изониазиду и стрептомицину. Он действует на внутри- и внеклеточно расположенные микобактерии вследствие его свободного проникновения через клеточные мембраны. МПК циклосерина в отношении микобактерий туберкулеза составляет 5—25 мкг/мл. Из-за токсичности препарат длительное время (с 60-х годов XX века) не применялся.

Наиболее активен в отношении микобактерий туберкулеза человеческого и бычьего типа, *M. canzasii, M. xenopi, M. phlei* и др.

Менее активен в отношении микобактерий туберкулеза птичьего типа.

Циклосерин снижает активность ряда ферментов микобактерий (пероксидазы, дегидрогеназы, каталазы, декарбоксилаз аргинина и глутамина) и приводит к нарушениям азотистого обмена в микробных клетках, вследствие чего тормозится образование аминокислот и нуклеопротеидов. Связываясь с микроэлементами металлов молекул микобактерий, циклосерин поражает систему катализаторов оксидантных процессов, что приводит к торможению роста и размножения микроорганизмов. Существенную роль в подавлении роста микобактерий играет антивитаминный эффект циклосерина, в частности его связывание с витамином B_6.

Лекарственная устойчивость МБТ к циклосерину развивается медленно только в условиях монотерапии (в течение 3—12 мес). При комплексной терапии случаев лекарственной устойчивости к ЛС отмечено не было. Первичная лекарственная устойчивость к циклосерину наблюдается в 10% случаев.

Фармакокинетика

Циклосерин после приема внутрь быстро **всасывается.** После приема 250 мг ЛС его максимальная концентрация в крови достигается через 4—8 ч и составляет 13,2 мкг/мл, через 12 ч она падает ниже среднего бактериостатического уровня (9,1 мкг/мл), а через 24 ч она равна 2,8 мкг/мл. При однократном приеме суточ-

ной дозы 1,0 г высокая концентрация ЛС в крови (до 15 мкг/мл) поддерживается в течение 12 ч.

Проникает во все жидкости и ткани организма, в очаги туберкулезного воспаления и в содержимое каверн. Он также проникает в околоплодную жидкость и в организм плода. Относительно более высокие концентрации циклосерина определяются в печени, легких и ЦНС.

Биотрансформируется частично в печени и почках с образованием серина и гидроксиламина, частично расщепляется в кислом содержимом желудка.

Основная часть ЛС медленно **выводится** почками в неизмененном виде (50% введенной дозы за 24 ч, 60% за 48 ч, 70% за 72 ч).

Показания

- Туберкулез всех форм и локализаций.
- Лекарственно-резистентный туберкулез.
- Микобактериозы.
- Сопутствующие неспецифические инфекционные заболевания легких.

Противопоказания

- Гиперчувствительность (индивидуальная непереносимость).
- Психозы.
- Эпилепсия.
- Беременность и период лактации.
- Острые заболевания печени.
- Почечная недостаточность.

Предостережения

С осторожностью назначают:

- пациентам с неустойчивой психикой, травмами головы в анамнезе;
- в пожилом возрасте в связи с возрастными изменениями функции печени и почек, повышающими риск кумуляции и токсического действия ЛС;
- детям в возрасте до 14 лет;
- пациентам с умеренными нарушениями концентрационной и выделительной функции почек;
- пациентам с нарушениями функции печени, выражающимися в повышении уровня трансаминаз и клиническими проявлениями.

Взаимодействия

Нежелательно сочетание циклосерина со следующими ЛС:

Группы и ЛС	Результат
Изониазид, алкоголь, кофеин, дисульфирам, ЛС с нейротоксическим действием	Повышение риска нейротоксичности

Циклосерин в сочетании с рифампицином, рифабутином, этамбутолом, протионамидом проявляет синергидный эффект в отношении полирезистентных микобактерий туберкулеза. В сочетании со стрептомицином уменьшает устойчивость МБТ к последнему. Высоко эффективным при лечении лекарственно-резистентного туберкулеза является сочетание циклосерина с фторхинолонами, в частности с ломефлоксацином (максаквином). При сочетании циклосерина с протионамидом следует обратить внимание на возможное усиление нейротоксического действия циклосерина.

Побочные эффекты

Циклосерин обладает нейротропным действием, оказывая слабый седативный эффект у одних пациентов или вызывая возбуждение у других.

Значительное усовершенствование циклосерина за счет его очистки, рациональное его применение в условиях комплексной терапии позволили снизить токсичность ЛС до средних показателей, равных таковым при использовании схем лечения без циклосерина. Неустранимые побочные реакции, обусловленные циклосерином, наблюдаются у 5,3% пациентов. Процент гепатотоксических, диспептических, нефротоксических реакций, изменений в крови достигает 9,3.

- **ЦНС** (встречаются часто) — головные боли, головокружение, сонливость или бессонница, дрожание конечностей и судорожные подергивания мышц всего туловища, парестезии, ослабление памяти и половой потенции, галлюцинации, навязчивые идеи вплоть до попыток самоубийства; с нейротоксическим действием циклосерина связывают воз-

никновение носовых кровотечений и кровохарканья и в очень редких случаях развития отека легких и острой право- или левожелудочковой недостаточности в первые дни лечения. Эти осложнения возникают чаще у пациентов с алкоголизмом, при выраженном атеросклерозе, при неуравновешенности нервно-психической сферы

- **ЖКТ** (встречаются редко) — диспептические явления;
- **Печень** (встречаются редко) — повышение уровня трансаминаз, тошнота, повышенная утомляемость.

Способ применения и дозы

Внутрь в дозе 12,5 мг/кг 2 или 3 р/сут ежедневно после еды.

Максимальная разовая доза: 250 мг.

Максимальная суточная доза: 1,0 г.

Средняя суточная доза для взрослых: 750 мг.

Средняя суточная доза для детей: 250—500 мг.

Передозировка

Симптомы: острые психотические нарушения, судорожные реакции, тошнота, рвота.

Лечение: промывание желудка, парентеральное введение психотропных средств (аминазин), витаминов B_1, B_6, дополнительно — гемодиализ и перитонеальный диализ. Все мероприятия проводятся на фоне поддержания жизненно важных функций.

Синонимы

Коксерин (Индия)

Ципробай (Ciprobay)

Bayer AG (Германия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 250 мг и 500 мг №10
Р-р д/инф. 200 мг, фл. 100 мл

Антимикробная активность

Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат с широким спектром действия, принадлежащий к группе хинолонов, для перорального и внутривенного применения. Эти вещества известны также как ингибиторы гиразы.

Ципробай обладает сильным антибактериальным действием против широкого спектра бактерий. Предотвращает хромосомную транскрипцию информации, необходимой для нормального метаболизма бактерии, что быстро уменьшает способность бактерии размножаться.

У ципробая нет перекрестной резистентности с антибиотиками не хинолонового ряда, поэтому ципробай эффективен против бактерий, которые резистентны, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам или другим антибиотикам.

Показания

- Гонорея.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции глаз.
- Инфекции почек и/или мочевых путей.
- Инфекции брюшной полости (т.е. бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчных путей, перитонит).
- Инфекции костей и суставов.
- Сепсис.

Способ применения и дозы

Инфекции мочевыводящих путей:

- острые неосложненные — по 250 мг 2 р/сут;
- осложненные — по 250—500 мг 2 р/сут;
- гонорея — острая, неосложненная — 500 мг однократно;
- другие инфекции (см. показания) — по 500 мг 2 р/сут.

Особо тяжелые инфекции, опасные для жизни, такие как:

- стрептококковая пневмония, повторные инфекции при муковисцидозе, инфекции костей и суставов, септицемия, перитонит — по 750 мг 2 р/сут.

Длительность терапии
Длительность лечения зависит от тяжести болезни и ее клинического и бактериологического течения. Средняя длительность лечения: 1 день при острой неосложненной гонорее, до 7—14 дней при инфекции почек, мочевыводящих путей и брюшной полости, максимальная длительность — до 2-х месяцев при остеомиелите. При стрептококковых инфекциях лечение должно длиться не менее 10 дней из-за риска поздних осложнений.

Регистрационные удостоверения:
П № 013670/01-2002 от 29.01.2002 (табл.)
П № 013670/02-2002 от 29.01.2002 (р-р д/инф.)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл., табл. п/о 250 мг, 500 мг, 750 мг;
Р-р д/инф. 200мг/100 мл и 100 мг/50 мл
Конц.д/инф. 100 мг/10 мл;
Капли глазн. 0,3 %

Антимикробная активность

Ципрофлоксацин обладает широким спектром антимикробного действия и является наиболее активным *in vitro* препаратом среди ранних фторхинолонов.

Наиболее активен в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: большинства микробов семейства *Enterobacteriaceae, Vibrio spp., Neisseria spp., H. influenzae, M. catarrhalis*.

Менее активен в отношении неферментирующих грамотрицательных микробов, в частности — *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*. В отношении грамположительных микробов (стафилококков и стрептококков) активность ципрофлоксацина ниже, чем в отношении грамотрицательных. Высоко активен в отношении *Legionella spp.*, и умеренно активен в отношении других микроорганизмов, паразитирующих внутриклеточно (*Chlamydia spp., Mycoplasma spp., M. tuberculosis*).

Мало активен в отношении энтерококков и большинства анаэробов.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** при приеме внутрь; абсолютная биодоступность составляет 63—77%. Максимальная концентрация в крови достигается через 1—1,5 ч и при дозах 250, 500 и 750 мг составляет 0,1, 0,2 и 0,4 мг/мл соответственно. Прием пищи замедляет всасывание. После 60 мин в/в инфузии в дозах 200 и 400 мг максимум в крови — 2,1 и 4,6 мг/мл, концентрация в плазме через 12 ч — 0,1 и 0,2 мкг/мл соответственно. С белками плазмы связывается 20—40%.

Проникает в ткани, жидкости и клетки, создавая высокие концентрации в почках, желчном пузыре, печени, легких, слизистой бронхов и синусов, женских половых органах, фагоцитирующих клетках (полинуклеарах, макрофагах), моче, мокроте, желчи, жидкости кожного волдыря; обнаруживается в предстательной железе, спинномозговой жидкости (менее 10% уровня в плазме, при менингите — до 45% и более), слюне, коже, жировой ткани, мышцах, костях, хрящах, проходит через плаценту. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 3,5—5 ч, при в/в введении — 5—6 ч.

Биотрансформируется в печени (15—30%) с образованием малоактивных метаболитов. **Выводится** в основном почками (путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции) в неизмененном виде (при приеме внутрь — 40— 50%, после в/в введения — 50—70%) и в виде метаболитов (при приеме внутрь — 15%, при в/в введении — 10%), остальная часть — через ЖКТ (с желчью и фекалиями); небольшое количество экскретируется лактирующими молочными железами. Концентрации в моче значительно превосходят МПК для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Не выявлено кумуляции после приема внутрь в дозе 500 мг 2 р/сут в течение 5 дней или в/в введения по 100, 150 и 200 мг 2 р/сут в течение 7 дней.

При циррозе печени фармакокинетика не изменяется, у пациентов с почечной недостаточностью удлиняется $T_{1/2}$.

Показания

- Инфекции ЛОР-органов (синусит, мастоидит).
- Инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, пневмония, кроме пневмококковой, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз).
- Мочеполовые инфекции (цистит, пиелонефрит, простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит).
- Инфекции, передаваемые половым путем (гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз).
- Инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, инфекции наружного слухового прохода, абсцессы, целлюлиты).
- Инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит).
- Кишечные инфекции.
- Туберкулез (тяжелые формы, вызванные резистентными к основным противотуберкулезным ЛС штаммами микобактерий) в сочетании с пртивотуберкулезными ЛС.
- Профилактика мочевых инфекций при урологических вмешательствах.
- Местно — инфекционно-воспалительные заболевания глаз (конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, кератит, кератоконъюнктивит, бактериальная язва роговицы).

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в т.ч. к др. фторхинолонам и хинолонам).
- Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.
- Детский и подростковый возраст (до окончания периода интенсивного роста).
- Беременность.
- Кормление грудью (на период лечения прекращают).

Предостережения

С осторожностью назначают:

- при патологии ЦНС в анамнезе: психических заболеваниях, эпилепсии, понижении судорожного порога, апоплексии;
- при тяжелом атеросклерозе сосудов головного мозга (риск нарушения кровоснабжения, инсульта);
- в пожилом возрасте;
- при тяжелых нарушениях функции почек и печени (необходим контроль концентрации в плазме крови);
- подросткам до 18 лет (назначается при очень тяжелых инфекциях только в случае резистентности возбудителя к другим химиотерапевтическим ЛС).

В период лечения следует избегать солнечного и УФ облучения, интенсивных физических нагрузок, контролировать питьевой режим, pH мочи.

Может понижать скорость психомоторных реакций, особенно на фоне алкоголя, что следует учитывать пациентам, работающим с потенциально опасными механизмами или управляющими транспортными ЛС.

Если развивается тяжелая диарея, необходимо исключить псевдомембранозный колит (при котором ципрофлоксацин противопоказан).

Одновременное в/в введение барбитуратов требует контроля функции сердечно-сосудистой системы (АД, показатели ЭКГ).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антациды, содержащие алюминий и (или) магний	Замедление всасывания ципрофлоксацина
Варфарин	Снижение плазменных концентраций ципрофлоксацина
Железа сульфат	Замедление всасывания ципрофлоксацина
Магнийсодержащие слабительные	Замедление всасывания ципрофлоксацина
Теофиллин, кофеин	Возможно повышение концентрации метилксантинов в крови

Побочные эффекты

Ципрофлокацин, как правило, хорошо переносится пациентами как при приеме внутрь, так и при в/в введении. Побочные реакции при применении ципрофлоксацина встречаются в большинстве случаев в количестве 4—8% и носят чаще всего легкий или умеренный характер.

- **ЦНС** — острый психоз, ажитация, спутанность сознания, галлюцинации, дро-

жание, головокружение, головная боль, нервозность, сонливость, бессонница.

- **Аллергические реакции —** кожная сыпь, зуд, покраснение, одышка, отечность лица или шеи, васкулит.
- **ЖКТ —** боль или неприятные ощущения в животе, диарея, тошнота или рвота.
- **Почки** — интерстициальный нефрит кровь в моче или мутная моча, повышенная температура, сыпь, отечность стоп или лодыжек).
- **Другие реакции** — фотосенсибилизация.

Способ применения и дозы

Внутрь (не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости) по 250 мг (при тяжелых инфекциях — по 500—750 мг) 2 р/сут. В/в — по 200—400 мг (при тяжелых инфекциях — 600—800 мг) 2 р/сут. Продолжительность инфузии составляет 30 мин при дозе 200 мг и 60 мин — при дозе 400 мг и выше.

Местно: по 1—2 капле в глаз каждые 4 ч, при тяжелых инфекциях — по 2 капле в глаз каждый час.

Максимальная разовая доза — 750 мг.

Максимальная суточная доза — 2000 мг.

Средние суточные дозы для взрослых — 500—1000 мг (внутрь).

Передозировка

Симптомы: специфических симптомов нет.

Лечение: Антидота нет. Отмена ЛС, промывание желудка, применение рвотных ЛС, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи, дополнительно — гемодиализ и перитонеальный диализ; все мероприятия проводятся на фоне поддержания жизненно важных функций.

Синонимы

Аквациприо (Индия), Арфлокс (Индия), Афеноксин (Греция), Веро—ципрофлоксацин (Индия), Зиндолин (Кипр), Ифициприо (Индия), Квинтор (Индия), Квипро (Испания), Лайпроквин (Индия), Липрохин (Индия), Медоциприн (Кипр), Микрофлокс (Индия), Неофлоксин (Бангладеш), Проципро (Индия), Реципро (Индия), Сифлокс (Турция), Тацип (Индия), Цепрова (Индия), Цефобак (Индия), Цилоксан (Бельгия), Циплокс (Индия), Ципринол (Словения), *Ципробай (Германия)*, Ципробид (Индия), Ципрова (Индия), Ципровин (Индия), Ципродар (Иордания), Ципроквин (Индия), *Ципролет (Индия)*, Ципромед (Индия), *Цифран (Индия)*

Ципролет® (Ciprolet®)

Dr. Reddy's Laboratories Ltd (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Р-р д/ин. 200 мг, фл. 100 мл
Табл. 250 мг и 500 мг
Капли глазн. 3мг/мл

Антимикробная активность

Спектр действия ципрофлоксацина включает следующие виды грам(—) и грам(+) микроорганизмов: *E. coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Hafnia, Edwardsiella, Proteus* (индолположительные и индолотрицательные), *Providencia, Morganella, Yersinia, Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Campylobacter, Pseudomonas, Legionella, Neisseria, Moraxella, Branhamella, Acinetobacter, Brucella, Staphylococcus, Streptococcus agalactiae, Listeria, Corynebacterium, Chlamydia.*

Ципрофлоксацин эффективен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы.

Чувствительность к ципрофлоксацину варьирует у *Gardnerella, Flavobacterium, Alcaligenes, E. faecalis, S. pyogenes, S. pneumoniae, S. viridans, M. hominis, M. tuberculosis, M. fortuitum.*

Чаще всего резистентны: *E. faecium, U. urealyticum, N. asteroides.*

Анаэробы за некоторым исключением умеренно чувствительны (*Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.*) или устойчивы (*Bacteroides spp.*).

Ципрофлоксацин не действует на *T. pallidum* и грибы.

Резистентность к ципрофлоксацину вырабатывается медленно и постепенно, плазмидная резистентность отсутствует. Ципрофлоксацин активен в отношении возбудителей, резистентных, например, к бета-лактамным антибиотикам, аминогликозидам или тетрациклинам.

Ципрофлоксацин не нарушает нормальную кишечную и вагинальную микрофлору.

Фармакокинетика

Ципрофлоксацин быстро и хорошо всасывается после приема препарата (биодоступность составляет 70—80%). Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60—90 мин. Объем распределения — 2—3 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительно (20—40%). Ципрофлоксацин хорошо проникает в органы и ткани. Примерно через 2 ч после приема внутрь или внутривенного введения он обнаруживается в тканях и жидкостях организма во много раз в больших концентрациях, чем в сыворотке крови.

Ципрофлоксацин выводится из организма в основном в неизмененном виде главным образом через почки. Период полувыведения из плазмы как после приема внутрь, так и после внутривенного введения составляет от 3 до 5 ч.

Значительные количества препарата выводятся также с желчью и калом, поэтому только значительные нарушения функции почек ведут к замедлению выведения.

Показания

Лечение неосложненных и осложненных инфекций, вызванных возбудителями, чувствительными к препарату:

- Инфекции дыхательных путей. При амбулаторном лечении пневмококковых пневмоний ципрофлоксацин не является препаратом первой очереди, но он показан при пневмониях, вызываемых, например, клебсиеллами, энтеробактером, бактериями рода *Pseudomonas*, гемофильными палочками, бактериями рода *Branhamella*, легионеллами, стафилококками.
- Инфекции среднего уха и придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными бактериями, включая бактерии рода *Pseudomonas* или стафилококками.
- Инфекции глаз.
- Инфекции почек и мочевыводящих путей.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Инфекции органов малого таза (включая аднексит и простатит).
- Гонорея.
- Инфекции ЖКТ.
- Инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей.
- Перитонит.
- Сепсис.

Профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом (например, при лечении иммунодепрессантами и при нейтропении).

Избирательная деконтаминация кишечника на фоне лечения иммунодепрессантами.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим препаратам группы хинолонов.
- Беременность.
- Лактация.
- Детский и подростковый возраст.

Предостережения

У больных пожилого возраста ципрофлоксацин следует применять с осторожностью. Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС ципрофлоксацин следует назначать только по жизненным показаниям.

Во время лечения ципрофлоксацином необходима адекватная гидратация для профилактики возможной кристаллурии.

Способ применения и дозы

При отсутствии особых предписаний врача

рекомендуются следующие ориентировочные дозы:

Показания к применению	Разовые/суточные дозы для взрослых
Неосложненные инфекции нижних и верхних мочевых путей	2 х 125 мг
Осложненные инфекции мочевых путей (в зависимости от степени тяжести)	2 х 250—500 мг
Инфекции дыхательных путей	2 х 250—500 мг
Прочие инфекции	2 х 500 мг

При инфекциях тяжелого течения, например, при рецидивирующих инфекциях у больных муковисцидозом, инфекциях брюшной полости, костей и суставов, вызванных *Pseudomonas* или стафилококками, а также при пневмониях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, суточную дозу следует увеличить до 1,5 г (2х750 мг) при приеме внутрь, если лечение не проводится внутривенно.

Острую гонорею и острый неосложненный цистит у женщин можно лечить разовой дозой 500 мг.

Рекомендуется продолжать лечение в течение не менее 3 дней после нормализации температуры или исчезновения клинических симптомов. Длительность лечения при острой неосложненной гонорее и цистите составляет 1 день. При инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости — до 7 дней. При остеомиелите курс лечения может составлять до 2 мес. При остальных инфекциях курс лечения — 7—14 дней. У больных со сниженным иммунитетом лечение проводят в течение всего периода нейтропении.

Больные с нарушением функции почек

При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин (или уровне сывороточного креатинина выше 3 мг/100мл) назначают: 2 р/сут половинную стандартную дозу или 1 р/сут полную стандартную дозу.

Регистрационные удостоверения:
П № 012765/01-2001 от 13.03.2001 (капли глазн.)
П-8-242 № 008395 от 29.04.1998 (р-р д/инф., табл.)

Цифран (Cifran)

Ranbaxy Laboratories (Индия)

Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)

Хинолоны и фторхинолоны

Табл. п.о. 250мг и 500мг
Р-р д/ин. 200 мг, фл. 100 мл
Капли глазн. 30мг/мл, фл. 10 мл

Антимикробная активность

Противомикробный препарат широкого спектра действия. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и в фазе покоя. Цифран повышает проницаемость клеточной оболочки бактерий.

Показания

Инфекции и воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами.

- Инфекции дыхательных путей (госпитальная пневмония, хронический бронхит, инфицированные бронхоэктазы, в т.ч. у больных муковисцидозом).
- Инфекции ЛОР-органов (в т.ч. отит, синусит, мастоидит).
- Инфекции мочеполовой системы (острый и хронический пиелонефрит, простатит, цистит, эпидидимит, гонорея).
- Инфекционные состояния ЖКТ (в т.ч. брюшной тиф, перитонит, интраабдоминальные абсцессы, холангит, холецистит, эмпиема желчного пузыря).
- Инфекции кожных покровов, слизистых оболочек и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов (остеомиелит, острый гнойный артрит).
- Сепсис, бактериемия.
- В офтальмологии: бактериальные конъюнктивиты, бактериальная язва роговицы.

Способ применения и дозы

- Неосложненные заболевания почек и мочевыводящих путей — по 250 мг 2 р/сут

внутрь, а в осложненных случаях по 500 мг 2 р/сут.

- Заболевания нижних отделов дыхательных путей средней тяжести и тяжелые — по 500—750 мг 2 р/сут;
- Для лечения гонореи рекомендуется однократный прием Цифрана в дозе 500 мг;
- Гинекологические заболевания, энтериты и колиты с тяжелым течением и высокой температурой, простатиты, остеомиелиты — по 500 мг 2 р/сут (для лечения банальной диареи можно использовать в дозе 250 мг 2 р/сут).

Для внутривенного введения разовая доза раствора для в/в инфузий — 200мг (при тяжелых инфекциях — 400мг), кратность введения — 2 р/сут.

Регистрационные удостоверения:
П № 014412/01-2002 от 01.10.2002 (р-р д/инф.)
П № 014412/02-2002 от 01.10.2002 (табл.)
П-8-242 № 010128 от 20.03.98 (капли глазн.)

Эдицин® (Edicin)

Lek d.d (Словения)

Ванкомицин (Vancomycin)

Гликопептиды

Пор. д/ин. 0,5 г, 1 г. Хроматографическая чистота ванкомицина "В" не менее 93%.

Антимикробная активность

Ванкомицин представляет собой гликопептидный антибиотик. Ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, действует бактерицидно на большинство грамположительных микроорганизмов: стафилококки, включая *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (в том числе метициллин-резистентные штаммы); стрептококки *(Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, S. agalactiae*), энтерококки (*E. faecalis*) и *Listeria spp.*, *Corynebactebacterium, Clostridium spp.*

Развитие резистентности стафилококков в течение терапии встречается редко. Не существует перекрестной резистентности между ванкомицином и другими антибиотиками. Значение МИК для большинства чувствительных к антибиотику микроорганизмов менее 5 мкг/мл, значение МИК для толерантного *Staphylococcus aureus* в пределах 10 мкг/мл — 20 мкг/мл.

Показания

Эдицин® применяется для лечения тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, резистентными к прочим антимикробным препаратам, а также у пациентов с известными аллергическими реакциями на пенициллины и цефалоспорины.

Парентеральное введение:

- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.
- Остеомиелит.
- Инфекции центральной нервной системы.
- Инфекции нижних дыхательных путей (пневмония).
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Внутрь:

- Стафилококковый энтероколит.
- Псевдомембранозный колит.

Меры предосторожности

Ванкомицин вводится внутривенно медленно. Быстрое, в течение нескольких минут, введение может вызвать падение артериального давления и, редко, остановку сердца.

Ванкомицин назначается в разведенном виде инфузионно, длительность инфузии — не менее 60 мин (см. "Режим дозирования").

Вследствие возможного развития ототоксических и нефротоксических эффектов, ванкомицин с осторожностью назначается пациентам с недостаточностью слуха и почечной недостаточностью.

При назначении пациентам с дисфункцией почек и пациентам старше 60 лет требуется контроль плазменных концентраций ванкомицина и слуховой функции.

Частота возникновения и тяжесть тромбофлебитов может быть сведена к минимуму правильным разведением исходного раствора ванкомицина и чередованием места инъекции.

Противопоказания

Гиперчувствительность к ванкомицину.

Применение в период беременности и лактации

Исследования на животных не выявили тератогенного действия ванкомицина, назначение ванкомицина в период беременности — только при очевидной необходимости. Тщательный контроль плазменных концентраций ванкомицина необходим для сведения к минимуму токсического влияния на плод. Ванкомицин обнаруживается в грудном молоке. Особая осторожность необходима при назначении в период лактации.

Способ применения и дозы

Эдицин® применяется внутривенно при угрожающих жизни инфекциях.

Не применять внутримышечно из-за болезненности инъекций и возможного развития некроза!

Ванкомицин плохо всасывается после приема внутрь, поэтому может назначаться перорально только для лечения стафилококкового энтероколита и псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*.

Внутривенное применение

Взрослые: стандартная доза составляет 500 мг внутривенно инфузионно каждые 6 ч или 1 г каждые 12 ч. Назначается в виде медленной инфузии в соотношении не более 10 мг/кг массы тела в течение 60 мин или более.

Дети:

- **новорожденные до 7 дней жизни**: начальная доза — 15 мг/кг массы тела, последующие инфузии — из расчета 10 мг/кг массы тела каждые 12 ч;
- **дети до 1 месяца**: начальная доза — 15 мг/кг массы тела, последующие инфузии — из расчета 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч;
- **дети от 1 месяца и старше**: рекомендуемая доза — 40 мг/кг/сут, разделенная на несколько инфузий каждые 6—12 ч.

Для пациентов с почечной недостаточностью доза и/или интервал между введениями должны быть скорректированы в зависимости от степени недостаточности. Начальная доза составляет 15 мг/кг массы тела, далее интервал между дозами определяется в соответствии с клиренсом креатинина.

Дозировки ванкомицина для пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин.)	Доза ванкомицина (мг/24 часа)
100	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Приготовление раствора для инфузии

1) Во флакон, содержащий 0,5 г ванкомицина, добавить 10 мл стерильной воды для инъекций (во флакон 1 г — 20 мл) для получения первоначального раствора с концентрацией ванкомицина 50 мг/мл.

2) К полученному первоначальному раствору должно быть добавлено, как минимум, 100 мл растворителя на каждые 0,5 г ванкомицина (для 1 г ванкомицина, — как минимум, 200 мл растворителя). В качестве растворителя обычно используется 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор глюкозы для инъекций. Необходимая доза назначается в виде медленной инфузии длительностью не менее 60 минут.

Стабильность растворов

Растворы, приготовленные на основе 0,9% хлорида натрия или 5% глюкозы, могут храниться в холодильнике в течение 14 дней без значительной потери активности.

Растворы, приготовленные на основе следующих инфузионных жидкостей, могут храниться в холодильнике в течение 96 ч:

- 5% инъекционный раствор глюкозы + 0,9% инъекционный раствор натрия хлорида;

- инъекционный раствор Рингера с лактатом;
- инъекционный раствор Рингера с ацетатом;
- инъекционный раствор Рингера с лактатом + 5% инъекционный раствор глюкозы;
- Нормозол-М + 5% раствор глюкозы;
- Изолит Е.

Применение внутрь

Содержимое флаконов может также быть использовано для перорального приема.

Стандартная суточная доза для взрослых составляет 500 мг — 2 г, разделенная на 3—4 приема; курс 7—10 дней. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г. Рекомендуемая доза растворяется в 30 мл воды. Полученный раствор может быть введен пациенту через назогастральный зонд.

Стандартная суточная доза для детей составляет 40 мг/кг массы тела, разделенная на 3—4 приема, продолжительность курса — 7—10 дней.

Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г.

Сиропы и отдушки могут быть использованы для улучшения вкуса раствора для перорального приема.

Побочные эффекты

Быстрая внутривенная инфузия может провоцировать развитие анафилактоидных реакций, которые сопровождаются различными кожными высыпаниями.

В результате быстрой внутривенной инфузии также могут проявляться покраснение верхней части тела, мышечный спазм в области шеи и спины. Подобные реакции могут проходить за период от 20 мин до нескольких часов. При введении ванкомицина в виде медленной инфузии, не менее 60 мин, такие побочные эффекты возникают крайне редко.

В месте инъекции возможно развитие тромбофлебита.

Ототоксичность и нефротоксичность — наиболее серьезные побочные эффекты ванкомицина. Поскольку последствия могут быть необратимыми, лечение прерывается при первых подозрениях на развитие этих побочных эффектов. Острая почечная недостаточность развивается редко. Почечная недостаточность проявляется в увеличении концентрации креатинина в плазме и азота мочевины крови. Возникает в случае назначения больших доз ванкомицина. Редкие случаи интерстициального нефрита отмечены для пациентов, получавших одновременно аминогликозидные антибиотики или с почечной дисфункцией в анамнезе. При отмене ванкомицина почечная функция нормализовывалась и азотемия прекращалась у большинства пациентов.

Ванкомицин может вызвать обратимую нейтропению, лейкопению, эозинофилию, тромбоцитопению и, редко, агранулоцитоз.

Редким побочным эффектом является головокружение.

Регистрационное удостоверение
П-8-2421 № 010233 от 05.06.98

Экзодерил® (Exoderil®)

Biochemie GmbH (Австрия)

Нафтифин (Naftifine)

Антимикотики

Крем 1 %, туба 15 г
Р-р 1% наружн., фл. 10 мл

Противогрибковая активность

Противогрибковое средство, предназначенное для наружного применения, относящееся к классу аллиламинов. Механизм действия связан с ингибированием эргостерола. Нафтифин активен в отношении дерматофитов, таких как трихофитон, эпидермофитон и микроспорум, дрожжевых (*Candida*), плесневых (*Aspergillus*) и других грибов (например, *Sporotrix schenckii*). В отношении дрожжевых грибов препарат проявляет фунгицидную и фунгистатическую активность в зависимости от штамма микроорганизма. Нафтифин обладает антибактериальной активностью в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

В клинических условиях было установлено, что нафтифин обладает противовоспалительным действием, которое способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления, особенно зуда. Поскольку Экзодерил быстро проникает в кожу, создавая устойчивые противогрибковые концентрации в различных ее слоях, возможно его местное применение всего 1 раз в сутки.

Показания
Препарат применяется при лечении следующих заболеваний:
- грибковых инфекций кожи и кожных складок (tinea corporis, tinea inquinalis);
- межпальцевых микозов (tinea manum, tinea pedum);
- грибковых инфекций ногтей (онихомикозы);
- кожных кандидозов;
- отрубевидного лишая;
- воспалительных дерматомикозов (с сопутствующим зудом или без него).

Способ применения и дозы
Экзодерил следует наносить на пораженную поверхность и соседние с ней участки 1 раз в сутки после тщательной очистки и высушивания кожи. Длительность лечения: при дерматомикозах — 2—4 недели (при необходимости — до 8 недель), при кандидозах — 4 недели, при онихомикозах следует применять раствор 2 р/сут с длительностью терапии до 6 месяцев. Для предотвращения возвратной инфекции следует продолжать лечение в течение не менее 2 недель после клинического выздоровления.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 N 011273 от 26.07.99

Эконазол (Econazole)

Азолы

Крем 1%
Порошок 1%
Супп. ваг. 0,15 г; 50 мг
Р-р наружн. 1%
Аэрозоль наружн. 1%

Антимикробная активность
Активен против дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибков: *Trichophyton* (*rubrum, mentagrophytes, tonsurans*), *Microsporum* (*canis, audouini, gypseum*), *C. albicans, T., Rhodotorula, M. furfur, E. floccosum, P. orbiculare, Aspergillus, Cladosporium, S. brevicautus* и некоторых грамположительных бактерий (стрептококков, стафиллококков). Активен в отношении грибов, устойчивых к лечению др. ЛС. Оказывает фунгицидное и бактерицидное действие. Тормозит синтез эргостерина, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов.

Фармакокинетика
При нанесении на кожу **всасывание** незначительное. Терапевтические концентрации создаются в роговом и других слоях эпидермиса, а также в дерме.

Менее 1% применяемой дозы **выводится** с мочой и фекалиями.

Показания
- Дерматомикозы (в т.ч. поражения волос), вызванные дерматофитами, дрожжами, плесневыми грибками, в т.ч. осложненные суперинфекцией грамположительными бактериями.
- Эритразма.
- Разноцветный лишай.
- Кожные инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами.
- Онихомикозы.
- Вульвовагинальные микозы (молочница).
- Грибковый баланит.
- Кольпит.
- Микозы слухового канала.

Противопоказания
- Гиперчувствительность.

Предостережения
Перед началом лечения у пациентов с экземой необходимо провести противоэкземную терапию.

При вульвовагинальных микозах обязательно лечение полового партнера.

Во время лечения следует:

- избегать попадания ЛС на слизистую оболочку глаз;
- при отсутствии эффекта от терапии в указанные сроки пересмотреть диагноз;
- при появлении первых симптомов гиперчувствительности или раздражении, ЛС отменить.

Особенности применения

С осторожностью назначать пациентам:
- при беременности (I триместр);
- кормлении грудью.

Побочные эффекты

- **При местном применении** — жжение, зуд, раздражение и гиперемия кожи, крапивница, сухость, гипопигментация, атрофия кожи.
- **Аллергические реакции**.

Способ применения и дозы

Наружно на пораженный участок кожи наносят крем тонким ровным слоем или распыляют аэрозоль с расстояния не менее 10 см и втирают до полного впитывания. При лечении онихомикозов рекомендуется наносить крем под окклюзионную повязку.

Интравагинально (в форме крема, свечей): вводят глубоко во влагалище (крем — с помощью аппликатора) в положении пациентов лежа. Влажные участки промежности перед нанесением крема необходимо подсушить полосками марли.

Местно 1% раствор эконазола инстиллируют в слуховой проход или вставляют в канал марлевую турунду, смоченную в нем.

Длительность лечения при дерматомикозах (в т.ч. поражении волос), эритразме, разноцветном лишае, кожных инфекциях, онихомикозах составляет 2 нед, при лечении высококератинизированных участков кожи (стоп) — до 1,5 мес.

Средняя продолжительность назначения свечей (50 мг) и крема — 2 нед, свечей (150 мг) — 3 дня. В случае недостаточной эффективности стандартного 3-х дневного курса возможно его продолжение на 3 дня и проведение повторного курса через 10 дней. Во время менструального кровотечения вводят интравагинально по обычной схеме.

Синонимы

Гино-Певарил (Щвейцария), Ифенек (Италия), Певарил (Бельгия), Экалин (Македония), Экодакс (Индия), Экомикол (Россия).

Эреспал (Eurespal)

Лаборатории Сервье (Франция)

Фенспирид (Fenspiride)

Противовоспалительное средство с тропностью к респираторному тракту.

Табл. п/о. Каждая таблетка содержит фенспирида гидрохлорида 80мг.
Сироп, содержащий 150 мг сиропа и 300мг фенспирида в каждом флаконе.

Фармакодинамика

Противовоспалительная активность обусловлена тем, что фенспирид уменьшает продукцию ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно фактора некроза опухолей α (ФНО-α), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма. Подобно кортикостероидам фенспирид ингибирует фосфолипазу А2, влияя таким образом как на циклооксигеназный, так и на липооксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты, однако действие его имеет другой механизм: фенспирид уменьшает транспорт кальция, который активирует фосфолипазу А2.

Ингибирование фенспиридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется его H_1-антигистаминным действием, т.к. гистамин стимулирует образование ее продуктов (простагландинов и лейкотриенов). Фенспирид блокирует α 1-адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда факторов, которые способствуют гиперсекреции провоспалительных факторов, развитию воспаления и обструкции бронхов. Фенспирид предупреждает бронхоконстрикцию.

Свойства фенспирида уменьшать количество биологически активных веществ ведет к уменьшению воспалительного процесса и гиперсекреции. Кроме того, он положительно влияет на мукоцилиарный транспорт, не обладая муколитическими свойствами. Увеличение скорости мукоцилиарного транспорта связано с улучшением сокращения ресничек вследствие уменьшения воспаления слизистой оболочки. Таким образом, Эреспал (фенспирид) благодаря многонаправленному фармакологическому действию противостоит многим факторам, способствующим увеличению секреции. Эти фармакологические свойства лежат в основе его противовоспалительного действия, нашедшего применение в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей и среднего уха.

Фармакокинетика
Максимальная концентрация препарата в плазме достигает пика через 6 ч после перорального приема таблеток и 2—3 ч для сиропа. Период полувыведения: 12 ч. Выводится из организма преимущественно с мочой.

Показания к применению
Эреспал применяется при симптоматической терапии следующих заболеваний:
- бронхиты;
- ринотрахеобронхиты;
- поддерживающая терапия при бронхиальной астме;
- ЛОР заболевания (ринофарингиты и ларингиты, отиты, синуситы);
- респираторные явления при коклюше.

В случае инфекционных заболеваний лечение Эреспалом проводится наряду со стандартной антибиотикотерапией.

Противопоказания
Известная аллергия к какому-либо компоненту препарата. Детский возраст до 14 лет.

Из-за отсутствия достаточного количества данных препарат не рекомендуется применять в периоды беременности и лактации.

Если беременность наступила во время лечения фенспиридом, то это не является основанием для прерывания беременности.

Способ применения и дозы
Взрослым: 1 табл. 2—3 р/сут.

Детям до 14 лет применять только сироп, 4 мг/кг/сут; детям весом до 10 кг — 2—4 ч.л. сиропа (или 10—20 мл), можно добавлять в бутылочку с питанием, весом больше 10 кг — 2—4 ст.л. сиропа (или 30—60 мл) ежедневно, принимать перед едой.

Продолжительность лечения зависит от характера заболевания.

Взаимодействия
Не описано.

Побочные явления
Возможны умеренно выраженные диспептические явления, в том числе тошнота, боли в эпигастрии.

Сонливость, редко — умеренная тахикардия, уменьшающаяся после снижения дозы. Аллергические реакции.

Влияние на вождение автомобиля и выполнение работы, требующей высокой скорости психических и физических реакций, не выявлено.

Передозировка
Симптомы: сонливость или возбуждение, тошнота, рвота, синусовая тахикардия.

Регистрационное удостоверение
П-8-242 № 006446 от 29.08.1995

Этамбутол (Ethambutol)

Противотуберкулезные ЛС разных групп

Табл. 100 мг; 200 мг; 250 мг; 400 мг; 500 мг; 600 мг; 800 мг

Антимикробная активность
Этамбутол оказывает бактериостатическое действие.

Активен только в отношении интенсивно делящихся клеток *M. tuberculosis*. Подавляет рост и размножение *M. tuberculosis*,

устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину. При монотерапии устойчивость микобактерий развивается достаточно быстро.

В клетках *M. tuberculosis* ингибирует синтез РНК, одного или более метаболитов, нарушает клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и гибель клетки.

Фармакокинетика

Хорошо **всасывается** из ЖКТ. Биодоступность — 75—80%. После приема внутрь 25 мг время достижения максимальной концентрации в крови (1—5 мг/л) 2—4 ч. **Связывание** с белками плазмы — 20—30%.

Хорошо **проникает** в ткани и жидкие среды организма, за исключением асцитической и плевральной (в СМЖ только при менингите). Наибольшие концентрации создаются в почках, легких, слюне, моче. Проникает в грудное молоко. Не проходит через неповрежденный ГЭБ.

Частично **биотрансформируется** в печени (15%) с образованием неактивных метаболитов.

Выводится почками — 80—90% (50% — в неизмененном виде, 15% — в виде неактивных метаболитов) и с фекалиями — 10—20% (в неизменном виде). $T_{1/2}$ в крови — 3—4 ч, при нарушении функции почек — 8 ч. Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания

- Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Неврит зрительного нерва.
- Катаракта.
- Диабетическая ретинопатия.
- Воспалительные заболевания глаз.
- Подагра.
- Хроническая почечная недостаточность.
- Беременность.
- Кормление грудью.
- Детский возраст (до 13 лет).

Предостережения

- В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты.
- При проведении длительной терапии необходимо регулярно контролировать функции зрения, картину периферической крови, а также функциональное состояние печени и почек.

Во время лечения избегать:

- занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Немедленно отменять:

- при развитии симптомов нейротоксичности.

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Другие противотуберкулезные ЛС	Усиление эффектов
Аминогликозиды	риск нейротоксичности
Аспарагиназа	риск нейротоксичности
Имипенем	риск нейротоксичности
Карбамазепин	риск нейротоксичности
Метотрексат	риск нейротоксичности
Соли лития	риск нейротоксичности
Хинин	риск нейротоксичности
Ципрофлоксацин	риск нейротоксичности

Побочные эффекты

- **ЦНС —** слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (покалывание в конечностях, онемение, парез, зуд); неврит зрительного нерва — снижение остроты зрения, цветовая слепота, нарушение цветового восприятия (в основном, зеленого и красного цветов), уменьшение центральных и периферических полей зрения — скотома.
- **ЖКТ —** анорексия, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени — повышение активности печеночных трансаминаз.
- **Аллергические реакции —** дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

- **Метаболические реакции —** гиперурикемия, обострение подагры.

Способ применения и дозы

Применяют только в комбинации с др. противотуберкулезными ЛС.

Назначают **внутрь**.

У **взрослых** применяют следующие **схемы лечения** этамбутолом.

Первичное лечение — 15 мг/кг 1 р/сут

Повторный курс лечения — 25 мг/кг 1 р/сут 2 мес, затем переходят на 15 мг/кг 1 р/сут

Детям — 20—25 мг/кг однократно, после завтрака.

Максимальная суточная доза — 2 г.

Внутрь принимают независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости, 1 р/сут.

Режим дозирования при нарушении функции почек

Клиренс креатинина, мл/мин	Коррекция режима дозирования
70—100	15 мг/кг/сут
менее 70	10 мг/кг/сут
Гемодиализ	5 мг/кг/сут
В день диализа	7 мг/кг

Синонимы

Апбутол (Индия), ЕМБ-Фатол 400 (Германия), Екокс (Индия), Комбутол (Индия), Ли-бутол (Индия), Микобутол (Индия), Темибутол (Индия), Эбутол (Индия)

Эритромицин (Erythromycin)

Макролиды

Табл. п.о. раствор./кишечн. 0,1 г; 0,2 г; 0,25 г
Табл. п.о. 0,25 г
Табл. 250 мг; 500 мг
Сироп 125 мг/5 мл; 250 мг/5 мл
Гран. д/сусп. орал. 125 мг/5 мл; 200 мг/5 мл
Пор. д/ин. 100 мг; 200 мг; 500 мг
Мазь 10000 ЕД/г
Р-р наружн. 4%
Супп. ректал. детск. 50 мг; 100 мг

Антимикробная активность

Бактериостатический антибиотик из группы макролидов, обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом и блокирует синтез белков микроорганизмов. При применении в высоких дозах может проявлять бактерицидное действие. Спектр действия включает грамположительные (Staphylococcus spp., продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу; Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), B. anthracis, C. diphtheriae) и грамотрицательные микроорганизмы (N. gonorrhoeae, H. influenzae, B. pertussis, Brucella spp., Legionella spp.), Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Treponema spp., Rickettsia spp.

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо **абсорбируется** из ЖКТ. Прием пищи замедляет всасывание пероральных форм эритромицина в виде основания и эритромицина стеарата. C_{max} достигается после приема внутрь через 2—4 ч, после в/в введения — через 20 мин.

Связывается с белками плазмы — 70—90%. **Биодоступность** — 30—65%. В больших количествах накапливается в печени, селезенке, почках. В желчи и моче концентрация в десятки раз превышает концентрацию в плазме. Хорошо проникает в ткани легких, лимфатических узлов, плевральную полость, асцитическую и синовиальную жидкости, где концентрации антибиотика превышают его содержание в плазме. В молоке кормящих женщин содержится 50% от концентрации в плазме. Плохо проникает через ГЭБ, в СМЖ (его концентрация составляет 10% от содержания препарата в плазме). При воспалительных процессах в оболочках мозга, их проницаемость для эритромицина несколько возрастает. Проникает через плацентарный барьер и поступает в кровь плода, где его содержание достигает 5—20% от содержания в плазме матери.

Метаболизируется в печени (более 90%). $T_{1/2}$ — 2—2,5 ч, при анурии — 4—6 ч. **Выведение** с желчью — 20—30% в неизмененном виде, почками после приема внутрь — 2—5%, после в/в введения — 12—15%.

Показания

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями.

- Инфекции кожи и мягких тканей (гнойничковые заболевания кожи, в т.ч. юношеские угри, инфицированные раны, пролежни, ожоги II—III ст., трофические язвы).
- Инфекции мочеполовых органов (в т.ч. неспецифический уретрит и другие).
- Дифтерия (в т.ч. бактерионосительство), коклюш (в т.ч. профилактика), трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, скарлатина, амебная дизентерия, гонорея.
- Мочеполовые инфекции у беременных, вызванные Chlamydia trachomatis.
- Инфекции слизистой оболочки глаз, конъюнктивит новорожденных.
- Первичный сифилис (у пациентов с аллергией к пенициллинам), неосложненный хламидиоз у взрослых (с локализацией в нижних отделах мочеполовых путей и прямой кишки) при непереносимости или неэффективности тетрациклинов и др.).
- Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит, пневмония), ЛОР-органов (тонзиллит, отит, синусит).
- Инфекции желчевыводящих путей (холецистит).
- Профилактика обострений стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит) у больных ревматизмом.
- Профилактика инфекционных осложнений при лечебных и диагностических процедурах (в т.ч. предоперационная подготовка кишечника, стоматологические вмешательства, эндоскопия, у больных с пороками сердца).
- Гастропарез (в т.ч. гастропарез после операции ваготомии, диабетический гастропарез и гастропарез, связанный с прогрессирующим системным склерозом).
- Бактериальные инфекции, вызванные штаммами грамположительных возбудителей (в частности, стафилококками), устойчивыми к пенициллину в качестве резервного антибиотика.

Противопоказания

- Гиперчувствительность.
- Почечная недостаточность.
- Печеночная недостаточность.
- Желтуха (в анамнезе).
- Одновременный прием терфенадина или астемизола.

Предостережения

Во время лечения следует:

- при длительном применении контролировать лабораторные показатели, характеризующие функцию печени;
- учитывать, что вероятность развития ототоксического эффекта выше у больных с почечной и печеночной недостаточностью, пожилых пациентов;
- помнить, что эритромицин нельзя запивать молоком или молочными продуктами, препараты, повышающие кислотность желудочного сока, и кислые напитки, инактивируют эритромицин (за исключением пероральной формы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, а также кислотоустойчивой формы эритромицина в виде эстолата; эритромицина сукцинат лучше всасывается при приеме с пищей).

Взаимодействия

Группы и ЛС	Результат
Антикоагулянты кумаринового ряда, метилпреднизолон, фелодипин	Замедление элиминации (усиление эффектов) антикоагулянтов кумаринового ряда, метилпреднизолона, фелодипина
Бензодиазепины (триазолам, мидазолам)	Снижение клиренса триазолама и мидазолама, в связи с чем возможно усиление фармакологических эффектов бензодиазепинов
Бета-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы)	Снижение бактерицидного действия бета-лактамных антибиотиков
Гормональная контрацепция	Снижение эффективности гормональной контрацепции
Негидрированные алкалоиды спорыньи, дигидроэрготамин	Повышение риска сужения сосудов до спазма, дизестезии
Препараты, блокирующие канальцевую секрецию	Удлинение $T_{1/2}$ эритромицина

Группы и ЛС	Результат
Препараты, метаболизирующиеся в печени (карбамазепин, вальпроевая кислота, гексобарбитал, фенитоин, альфентанил, дизопирамид, ловастатин, бромокриптин)	Повышение концентрации в плазме препаратов, метаболизирующихся в печени, при одновременном применении
Астемизол, терфенадин	Повышение риска развития аритмии при одновременном приеме с терфенадином или астемизолом
Дигоксин	Повышение биодоступности дигоксина
Клиндамицин, линкомицин, хлорамфеникол	Антагонизм
Ловастатин	Повышение риска рабдомиолиза при совместном назначении с ловастатином
Теофиллин	Повышение содержания теофиллина
Циклоспорин	Усиление нефротоксического действия циклоспорина (особенно у больных с сопутствующей почечной недостаточностью)
Этанол	Усиление действия этанола при в/в введении эритромицина

Побочные эффекты

- **Аллергические реакции:** кожные аллергические реакции (крапивница, др. формы сыпи), эозинофилия.
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, гастралгия, тенезмы, абдоминальные боли, диарея, дисбактериоз, нарушение функции печени, холестатическая желтуха, повышение активности "печеночных" трансаминаз).
- **ССС:** редко — тахикардия, мерцание и/или трепетание предсердий (у больных с удлиненным интервалом QT на ЭКГ).
- **Другие реакции:** снижение слуха и/или шум в ушах (при применении высоких доз — более 4 г/сут, ототоксичность после отмены обычно обратима).
- **Местные реакции** при использовании лекарственных форм для наружного применения: покраснение, ощущение жжения, зуд, раздражение, шелушение.

Способы применения и дозы

Внутрь, за 1,5—2 ч до еды. Таблетки, капсулы, суспензия оральная, гранулы или порошок для приготовления оральной суспензии.

В/в, медленно (в течение 3—5 мин) или капельно. Для в/в струйного введения препарат растворяют в воде для инъекций или изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 5 мг на 1 мл растворителя. Для в/в капельного введения — в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы до концентрации 1 мг/мл и вводят со скоростью 60—80 кап/мин.

Продолжительность лечения составляет 7—14 дней.

Передозировка

Симптомы: тошнота, диарея, дискомфорт в области желудка; острый панкреатит в легкой форме; головокружение (особенно у больных с печеночной или почечной недостаточностью).

Лечение: активированный уголь, тщательный контроль за состоянием дыхательной системы (при необходимости — проведение ИВЛ), КОС и электролитного обмена. Промывание желудка эффективно при приеме дозы, пятикратно превышающей среднюю терапевтическую. Гемодиализ, перитонеальный диализ, форсированный диурез не эффективны.

Синонимы

Синэрит (Россия), Эомицин (Россия), Эрифлюид (Франция)

ПРИЛОЖЕНИЯ

- **Применение антимикробных лекарственных средств у пациентов с почечной недостаточностью**
- **Применение антимикробных лекарственных средств при беременности и грудном вскармливании**
- **Применение антимикробных лекарственных средств у детей**
- **Применение антимикробных лекарственных средств у новорожденных**
- **Особенности применения лекарственных средств у пациентов пожилого возраста**
- **Взаимодействие лекарственных средств и пищи**
- **Национальный календарь профилактических прививок**
- **Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям**

Приложение 1. Применение антимикробных лекарственных средств у пациентов с почечной недостаточностью

Замедленное выведение антибиотиков и их метаболитов у пациентов с почечной недостаточностью повышает риск токсического воздействия на организм, причем в большей степени бывают затронуты кроветворная, сердечно-сосудистая системы и ЦНС. Выведение антибиотиков и их метаболитов с мочой зависит от состояния клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции; период полувыведения многих антибиотиков может удлиняться в несколько раз. Поэтому перед назначением ЛС, активно выводящихся с мочой (аминогликозиды, бета-лактамы и др.), необходимо определить клиренс креатинина, и при его снижении либо уменьшать суточные дозы антибиотиков, либо увеличивать интервалы между отдельными введениями.

Этот метод наиболее эффективен в случае тяжелой почечной недостаточности с дегидратацией, когда даже первая доза должна быть снижена. При наличии выраженных отеков может потребоваться обычная (или даже несколько завышенная) первоначальная доза, которая позволит преодолеть избыточное распределение препарата в жидкостях организма и достичь нужной концентрации (бактерицидной или бактериостатической) в крови и тканях.

В таблице приведены дозы отдельных антибиотиков (в зависимости от степени выраженности недостаточности функции почек).

Дозирование антимикробных лекарственных средств у пациентов с почечной недостаточностью

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Коррекция при гемодиализе, г **
	> 50 мл/мин	10—50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Азитромицин	100% на 24 ч	100% на 24 ч	100% на 24 ч	
Азлоциллин	100% на 4—6 ч	100% на 6—8 ч	100% на 8—12 ч	2
Азтреонам	100% на 8—12 ч	Нагрузочная доза 100% , затем 50% нагрузочной дозы на 6—12 ч	Нагрузочная доза 50%, затем 25% нагрузочной дозы на 6—12 ч	0,5
Амикацин	Нагрузочная доза, затем 50—90% нагрузочной дозы на 12—24 ч	Нагрузочная доза, затем 10—50% нагрузочной дозы на 24—72 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы на 72—96 ч	3,75 мг/кг
Амоксициллин	100% на 8 ч	100% на 8—12 ч	100% на 24 ч	0,25
Амоксициллин/ Клавуланат	100% на 8 ч	100% на 8—12 ч	100% на 24 ч	
Ампициллин	100% на 6 ч	100% на 6—12 ч	100% на 12—24 ч	0,5
Ампициллин/ Сульбактам	100% на 6—8 ч	100% на 12 ч	100% на 24—48 ч	
Бензилпенициллин	100% на 4—6 ч	75% на 4—6 ч	20—50% на 4—6 ч	
Ванкомицин	> 80 мл/мин — 100% на 6—12 ч 50—80 мл/мин — 100% 1 раз в на 24—72 ч	100% 1 раз в на 3—7 сут	100% 1 раз в на 7—14 сут	
Гентамицин	Нагрузочная доза, затем 80—90% нагрузочной дозы на 8—12 ч	Нагрузочная доза, затем 35—80% нагрузочной дозы на 12 ч или 60—90% на 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10—35% нагрузочной дозы на 12 ч или 20—60% на 24 ч	1 мг/кг
Джозамицин	100% на 8—12 ч	100% на 8—12 ч	100% на 8—12 ч	
Доксициклин	100% в первый день на 12 ч, затем на 24 ч	100% в первый день на 12 ч, затем на 24 ч	100% в первый день на 12 ч, затем на 24 ч	
Изониазид	100% на 24 ч	100% на 24 ч	50% на 24 ч	

Продолжение

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Коррекция при гемодиализе, г **
	> 50 мл/мин	10—50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Имипенем	100% на 6 ч	50% на 8—12 ч	25—50% на 12 ч	0,5
Канамицин	Нагрузочная доза, затем 80—100% нагрузочной дозы на 8—12 ч	Нагрузочная доза, затем 35—80% нагрузочной дозы на 12 ч или 60—90% на 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10—35% нагрузочной дозы на 12 ч или 20—60% на 24 ч	
Капреомицин	7—12,7 мг/кг на 24 ч	3,6—5,9 мг/кг на 24 ч или 7,2—11,7 мг/кг на 48 ч	1,3—2,4 мг/кг на 24 ч или 2,6—4,9 мг/кг на 48 ч или 3,9—7,3 мг/кг на 72 ч	
Карбенициллин	100% на 4—6 ч	75% на 6—8 ч	50% на 8 ч	2
Кларитромицин	100% на 12 ч	75% на 12 ч	50% на 12 ч	
Клиндамицин	100% на 6 ч	100% на 6 ч	100% на 6 ч	
Линкомицин	100% на 6 ч	100% на 12 ч	25—30% на 12 ч	
Ломефлоксацин	100% на 24 ч	Нагрузочная доза 100% , затем 50% нагрузочной дозы на 24 ч	Нагрузочная доза 100% , затем 50% нагрузочной дозы на 24 ч	
Меропенем	100% на 6 ч	50% на 12 ч	50% на 24 ч	
Метронидазол	100% на 6—8 ч	100% на 8 ч	50% на 8—12 ч	
Мидекамицин	100% на 8 ч	100% на 8 ч	100% на 8 ч	
Нетилмицин	Нагрузочная доза, затем 55—80% нагрузочной дозы на 8—12 ч	Нагрузочная доза, затем 15—50% нагрузочной дозы на 12 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы на 24—48 ч	1,5 мг/кг
Нитрофурантоин	100% на 6 ч	Не применяется	Не применяется	
Норфлоксацин	100% на 12 ч	100% на 12—24 ч	100% на 24 ч	
Оксациллин	100% на 4—6 ч	100% на 6 ч	100% на 6 ч	
Орнидазол	100% на 12 ч	100% на 12 ч	100% на 12 ч	
Офлоксацин	100% на 12 ч	100% на 24 ч	50% на 24 ч	
Пефлоксацин	100% на 12—24 ч	100% на 12—24 ч	100% на 12—24 ч	
Пиперациллин	100% на 4—6 ч	100% на 6—8 ч	100% на 12 ч	2
Пиперациллин/ Тазобактам	100% на 6 ч	60—70% на 6 ч	60—70% на 8 ч	
Пиразинамид	100% на 24 ч	100% на 24 ч	100% на 24 ч	
Полимиксин В	1—1,5 мг/кг на 24 ч	1—1,5 мг/кг на 48—72 ч	меньше 10—1 мг/кг на 5 дней	
Рифабутин	100% на 12—24 ч	100% на 12—24 ч	100% на 12—24 ч	
Рифампицин	100% на 24 ч	50—100% на 24 ч	50% на 24 ч	
Рокситромицин	100% на 12 ч	100% на 12 ч	100% на 12 ч	
Спектиномицин	100% однократно	100% однократно	100% однократно	
Спирамицин	100% на 12 ч	100% на 12 ч	100% на 12 ч	
Стрептомицин	Нагрузочная доза, затем 80—90% нагрузочной дозы на 8—12 ч	Нагрузочная доза, затем 35—80% нагрузочной дозы на 12 ч или 60—90% на 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10—35% нагрузочной дозы на 12 ч или 20—60% на 24 ч	5 мг/кг
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	100%	50%	Не применяются	
Тейкопланин	> 60 мл/мин — 100% на 24 ч. В диапазоне 40—60 мл/мин —100% на 24 ч в течение 4 сут, затем 50% на 24 ч	< 40 мл/мин — 100% на 24 ч в течение 4 дней, затем 30% на 24 ч	100% на 24 ч в течение 4 сут, затем 30% на 24 ч	

Продолжение

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Коррекция при гемодиализе, г **
	> 50 мл/мин	10—50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Тетрациклин	100% на 6 ч	100% на 12—24 ч	Не применяется	0,5
Тикарциллин/ Клавуланат	100% на 4 ч	60—70% на 4—8 ч	60—70% на 12 ч	
Тинидазол	100% на 24 ч	100% на 24 ч	100% на 24 ч	
Тобрамицин	Нагрузочная доза, затем 80—90% нагрузочной дозы на 8—12 ч	Нагрузочная доза, затем 35—80% нагрузочной дозы на 12 ч или 60—90% на 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10—35% нагрузочной дозы на 12 ч или 20—60% на 24—48 ч	1 мг/кг
Фтивазид	100% на 12 ч	Не применяется	Не применяется	
Фуразолидон	100% на 6 ч	100% на 6 ч	100% на 6 ч	
Хлорамфеникол	100% на 6 ч	100% на 6 ч	100% на 6 ч	
Цефадроксил	100% на 12 ч	100% на 12—24 ч	100% на 24—48 ч	
Цефазолин	100% на 8 ч	50—100% на 8—12 ч	50% на 18—24 ч	0,5
Цефаклор	100% на 8 ч	50—100% на 8 ч	50% на 8 ч	0,5
Цефалексин	100% на 8 ч	100% на 12 ч	100% на 12 ч	0,5
Цефепим	100% на 12 ч	100% на 16—24 ч	100% на 24—48 ч	
Цефиксим	100% на 12 ч	75% на 12 ч	50% на 12 ч	
Цефоперазон	100% на 12 ч	100% на 12 ч	100% на 12 ч	
Цефотаксим	1100% на 6 ч	100% на 8—12 ч	100% на 24 ч	
Цефтазидим	100% на 8—12 ч	50—75% на 12—24 ч	25—50% на 24—48 ч	
Цефтибутен	100% на 24 ч	100% на 48 ч	50—100% на 48—96 ч	
Цефтриаксон	100% на 24 ч	100% на 24 ч	100% на 24 ч	
Цефуроксим	100% на 8 ч	50—100% на 12 ч	50% на 24 ч	0,75
Ципрофлоксацин	100% на 12 ч	50—100% на 12—18 ч	50% на 18—24 ч	
Эритромицин	100% на 6 ч	100% на 6 ч	50—75% на 6 ч	
Этамбутол	100% на 24 ч	100% на 36 ч	100% на 48 ч	5 мг/кг
Этионамид	100% на 12 ч	100% на 12 ч	50% на 12 ч	

* Проценты указаны по отношению к разовой дозе.
** Необходимость дополнительной дозы после гемодиализа.

Клиренс креатина (мл/мин) может быть рассчитан по формуле:

$$Cl_{муж} = \frac{(140 - возраст) \times идеальная\ масса\ тела\ (кг)}{0{,}8 \times креатин\ сыворотки\ крови\ (ммоль/л)}$$

$$Cl_{жен} = 0{,}85 \times Cl_{муж}$$

Литература

1. *Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. С.В. Яковлев, В.П. Яковлев. Москва, 2000.*
2. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва, 2002.*
3. *Therapeutic Guidelines. Antibiotic. Version 11. North Melbourne, 2000.*

Приложение 2. Применение антимикробных лекарственных средств при беременности и грудном вскармливании

При применении антибиотиков во время беременности необходимо соблюдать определенные правила:

- учитывать сроки беременности: ранний или поздний. Особенно тщательно следует подходить к назначению антибиотиков до пяти месяцев беременности, т. к. к этому периоду происходит окончательное завершение эмбриогенеза;
- использовать ЛС, гарантирующие безопасное их применение при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- в процессе лечения проводить постоянный контроль за состоянием матери и плода.

Американская администрация по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами — FDA US (Food and Drug Administration) — разработала определенные категории риска применения лекарств при беременности, которые используются во всем мире:

A — В результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместр беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

B — Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

C — Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

D — Имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

X — Испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственного средства у беременных, превышает потенциальную пользу.

Антимикробные лекарственные средства, которые следует исключить или применять с осторожностью при беременности и грудном вскармливании

ЛС	Применение при беременности		Применение при грудном вскармливании
	Категория FDA	Комментарии	
Азитромицин	B	С осторожностью	С осторожностью
Азлоциллин		С осторожностью	С осторожностью
Азтреонам	B	С осторожностью	С осторожностью
Амикацин	D	С осторожностью	С осторожностью
Амоксициллин	B	С осторожностью	С осторожностью
Амоксициллин/Клавуланат	B	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	С осторожностью
Ампициллин	B	С осторожностью	С осторожностью
Ампициллин/Сульбактам	B	С осторожностью	С осторожностью

Продолжение

ЛС	Применение при беременности		Применение при грудном вскармливании
	Категория FDA	Комментарии	
Бензатин бензилпенициллин	B	С осторожностью	С осторожностью
Бензилпенициллин	B	С осторожностью	С осторожностью
Ванкомицин	C	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	Запрещено
Гентамицин	C	Запрещено	С осторожностью
Джозамицин		Запрещено	Запрещено
Диоксидин	B	С осторожностью	С осторожностью
Доксициклин	D	Запрещено	Запрещено
Изониазид	C	С осторожностью	С осторожностью
Имипенем/Циластатин	B	С осторожностью	С осторожностью
Канамицин	D	Запрещено	С осторожностью
Капреомицин		Запрещено	С осторожностью
Карбенициллин	B	С осторожностью	С осторожностью
Кларитромицин	C	Запрещено	Запрещено
Клиндамицин		Запрещено	Запрещено
Линкомицин		Запрещено	Запрещено
Ломефлоксацин	C	Запрещено	Запрещено
Меропенем	B	С осторожностью	С осторожностью
Метронидазол	B	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	Запрещено
Мидекамицин		Запрещено	Запрещено
Налидиксовая кислота		Запрещено	Запрещено
Неомицин		Запрещено	Запрещено
Нетилмицин	D	С осторожностью	С осторожностью
Нитроксолин		Запрещено	Запрещено
Нитрофурантоин	B	С осторожностью	С осторожностью
Норфлоксацин	C	Запрещено	Запрещено
Оксациллин	B	С осторожностью	С осторожностью
Орнидазол		Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	Запрещено
Офлоксацин	C	Запрещено	Запрещено
ПАСК		Запрещено	С осторожностью
Пефлоксацин	C	Запрещено	Запрещено
Пиперациллин	B	С осторожностью	С осторожностью
Пиперациллин/Тазобактам	B	С осторожностью	С осторожностью
Пиразинамид		С осторожностью	С осторожностью
Полимиксин	B	С осторожностью	С осторожностью
Протионамид		С осторожностью	С осторожностью
Рифабутин	B	Запрещено	Запрещено
Рифампицин	C	С осторожностью	С осторожностью
Рокситромицин		Запрещено	Запрещено
Спектиномицин	B	С осторожностью	С осторожностью
Спирамицин		С осторожностью	Запрещено
Стрептомицин	D	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	С осторожностью
Сульфаметоксазол/Триметоприм	C	Запрещено	Запрещено

Продолжение

ЛС	Применение при беременности		Применение при грудном вскармливании
	Категория FDA	Комментарии	
Сульфаниламиды	C, D (перед родами)	С осторожностью	С осторожностью
Тейкопланин		Запрещено	Запрещено
Тетрациклин	D	Запрещено	Запрещено
Тикарциллин/Клавуланат	B	С осторожностью	С осторожностью
Тинидазол		Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью	Запрещено
Тобрамицин	D	Запрещено	С осторожностью
Фосфомицин	B	С осторожностью	С осторожностью
Фузидиевая кислота		С осторожностью	С осторожностью
Фуразидин		Запрещено	Запрещено
Фуразолидон		С осторожностью	С осторожностью
Хлорамфеникол		Запрещено	Запрещено
Цефадроксил	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефазолин	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефаклор	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефалексин	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефепим	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефиксим	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефоперазон	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефотаксим	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефтазидим	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефтибутен	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефтриаксон	B	С осторожностью	С осторожностью
Цефуроксим	B	С осторожностью	С осторожностью
Ципрофлоксацин	C	Запрещено	Запрещено
Эритромицин	B	С осторожностью	С осторожностью
Этамбутол		С осторожностью	С осторожностью
Этионамид		Запрещено	С осторожностью

Литература

1. *Краткий справочник по антимикробной химиотерапии. С.В. Яковлев, В.П. Яковлев. Москва, 2000.*
2. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва, 2002.*
3. *Therapeutic Guidelines. Antibiotic. Version 11. North Melbourne, 2000.*

Приложение 3. Применение антимикробных лекарственных средств у детей

Присущие детскому организму индивидуальные физиологические особенности так или иначе вызывают изменения в фармакокинетике ЛС. В свою очередь это оказывает существенное влияние на выбор и дозирование антимикробных препаратов. Учитывая риск возникновения побочных реакций у детей, применение ряда антибиотиков ими ограничено или запрещено.

Дозы антимикробных лекарственных средств в педиатрии

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Азитромицин (6 кг и более)	конъюнктивит, вызванный *C. trachomatis*	20 мг/кг (максимально 1 г) внутрь (однократная доза)
Албендазол (6 месяцев и старше)	глистные инвазии, вызванные нематодами, круглыми червями, острицей	до 10 кг: 200 мг, более 10 кг: 400 мг внутрь (однократная доза)
	кожная larva migrans, стронгилоидоз	до 10 кг: 200 мг, более 10 кг: 400 мг внутрь каждый день
	микроспоридиоз	до 10 кг: 200 мг, более10 кг: 400 мг внутрь через 12 ч
Амоксициллин	бактериальный синусит, средний отит, гнойный средний отит	15 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 8 ч
	бленнорея	75 мг/кг (максимально 3 г) внутрь (однократная доза)
	внебольничная пневмония	15 мг/кг (максимально 1 г) внутрь через 8 ч
	восходящий холангит, эпидидимоорхит, перитонит, пиелонефрит, тяжелый сепсис	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 6 ч
	лихорадка при брюшном тифе и паратифе	25 мг/кг (максимально 1 г) внутрь через 6 ч
	профилактика после спленэктомии	<2 лет: 20 мг/кг, 2 года и старше: 250 мг внутрь 1 р/сут
	профилактика эндокардита	50 мг/кг (максимально 2 г) внутрь или в/в (однократная доза)
	холера	10 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь через 6 ч
	энтерококковый эндокардит, менингит	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 4 ч
Амоксициллин+ клавуланат	бактериальный синусит, средний отит	22,5 мг/кг (максимально 875/125 мг) внутрь через 8 ч
	восходящий холангит, укусы и ушибы с размозжением тканей, эпидидимоорхит, ЭРХПГ* со стазом желчи, нозокомиальная пневмония, остеомиелит, периорбитальный целлюлит, постоперационная раневая инфекция, посттравматические раны, пиелонефрит, септический артрит	22,5 мг/кг (максимально 875/125 мг) внутрь через 12 ч
	цистит	22,5 мг/кг (максимально 500/125 мг) внутрь через 12 ч
Ампициллин	бактериальная дизентерия	25 мг/кг (максимально 1 г) внутрь через 6 ч
	восходящий холангит, эпидидимоорхит, перитонит, пиелонефрит, тяжелый сепсис	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 6 ч
	профилактика эндокардита	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в (однократная доза)
	энтерококковый эндокардит, менингит	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 4 ч
Амфотерицин	кандидозный сепсис	0,5—1мг/кг в/в 1 р/сут

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Ацикловир	кожно-слизистый герпес, герпетическая экзема, язвы полости рта вирусного происхождения	5 мг/кг в/в через 8 ч
	энцефалит, вызванный вирусом herpes simplex, глазные инфекции, вызванные вирусом herpes zoster, ветряная оспа	10 мг/кг в/в через 8 ч
	герпетическая экзема, герпетический панариций, язвы полости рта вирусного происхождения	5 мг/кг (максимально 200 мг) внутрь 5 р/сут
	кожно-слизистый герпес	10 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь 5 р/сут
	опоясывающий лишай, глазные инфекции, вызванные вирусом herpes zoster, ветряная оспа	20 мг/кг (максимально 800 мг) внутрь 5 р/сут
Бензатин пенициллин	профилактика возвратной ревматической лихорадки	900 мг/мес в/м
Бензилпенициллин	абсцесс мозга, менингит, менингококковый сепсис, субдуральная эмпиема	60 мг/кг (максимально 1,8 г) в/в через 4 ч
	аспирационная пневмония и аспирационный абсцесс легкого, внебольничная пневмония	30—60 мг/кг (максимально 1,2 г) в/в через 4—6 ч
	бленнорея	15 мг/кг в/в через 12 ч в первую неделю жизни, затем 7,5 мг/кг через 6 ч
	внебольничная пневмония, нозокомиальная пневмония	30—60 мг/кг (максимально 1,2 г) в/в через 6 ч
	врожденный сифилис	50 мг/кг в/в или в/м через 12 ч
	газовая гангрена, некротизирующий фасцит, синергидная гангрена	60 мг/кг (максимально 2,4 г) в/в через 4 ч
	клостридиальный целлюлит	30 мг/кг (максимально 1,2 г) в/в через 4 ч
	открытые переломы, лептоспироз, ампутация нижней конечности, тяжелый сепсис, ангина Венсана	30 мг/кг (максимально 1,2 г) в/в через 6 ч
	подозрение на менингококковый менингит или сепсис	60 мг/кг (максимально 3 г) в/в или в/м (однократная доза)
	эндокардит с отсутствием роста культуры, энтерококковый или стрептококковый эндокардит	60 мг/кг (максимально 1,8—2,4 г) в/в через 4 ч
	эндокардит, некротизирующий фасцит	30 мг/кг (максимально 1,8 г) в/в через 4 ч
Ганцикловир	цитомегаловирусный колит, ринит, эзофагит	5 мг/кг в/в через 12 ч
Гентамицин	бруцеллез (<8 лет)	2,5 мг/кг в/в через 8 ч
	лечение и эндокардита	1 мг/кг в/в через 8 ч
	пневмония, вызванная A. baumannii, восходящий холангит, аспирационная пневмония и аспирационный абсцесс легкого, бруцеллез, внебольничная пневмония, открытые переломы, эндокардит, эпидидимоорхит, эпидуральный абсцесс, сепсис, вызванный грамотрицательными бактериями, нозокомиальная пневмония, некротизирующий фасцит, перитонит, постоперационная пневмония, постоперационная раневая инфекция, посттравматические раны, пиелонефрит, тяжелый сепсис, синергидная гангрена, профилактика в урологии	<10 лет: 7,5 мг/кг, 10 лет и старше: 6 мг/кг в/в 1 р/сут
	профилактика в хирургии	2 мг/кг в/в (однократная доза)
	профилактика эндокардита	2,5 мг/кг в/в (однократная доза)
	эндофтальмит, проникающие ранения глаза	5 мг/кг в/в (однократная доза)

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Дапсон	пневмония, вызванная *P. carinii*	1—2 мг/кг (максимально 100 мг) внутрь 1 р/сут
Диклоксациллин	баланит, дакриоцистит, локализованный наружный отит, остеомиелит, периорбитальный целлюлит, септический артрит, гнойная инфекция слюнных желез	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
	внебольничная пневмония, эндокардит, инфицированные аневризмы и внутрисосудистые протезы	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 4 ч
	импетиго	12,5 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь через 6 ч
	остеомиелит, септический артрит	<5 лет: 50 мг/кг (максимально 12 г/сут) в/в через 4—6 ч
	профилактики в хирургии	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в (однократная доза)
	фурункулы, буллезное импетиго, карбункулы, целлюлит, цервикальный лимфаденит, рожа, фолликулит, постоперационная раневая инфекция, посттравматические повреждения	25 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
	целлюлит, открытые переломы, посттравматические повреждения, эпидуральный абсцесс, нозокомиальная пневмония, целлюлит орбиты, периорбитальный целлюлит, постоперационная раневая инфекция, тяжелый сепсис, стафилококковая пневмония, стафилококковый сепсис, гнойная инфекция слюнных желез	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 6 ч 5 лет и старше: 25—50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 6 ч, затем 25 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
Зидовудин	профилактика ВИЧ инфекции после укола иглой	10 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь через 12 ч
Изониазид	туберкулез	15 мг/кг внутрь 2 или 3 р/нед
	химиопрофилактика или лечение туберкулеза	10 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь 1 р/сут
Имипенем	мелиодоз	25 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 6 ч
	нозокомиальная пневмония,	25 мг/кг (максимально 500 мг) в/в через 6 ч
	пневмония, вызванная *A. baumannii*	15 мг/кг (максимально 500 мг) в/в через 6 ч
Итраконазол	аспергиллез легких	7,5 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь через 12 ч, затем 5 мг/кг (максимально 200 мг) через 12 ч
Кетоконазол	кандидозный эзофагит, кандидоз полости рта, дермофития головы	5 мг/кг (максимально 200 мг) внутрь 1 р/сут
Кларитромицин	цервикальный лимфаденит, комплексная инфекция, вызванная *M. avium*, инфекция, вызванная *M. marinum*	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 12 ч
Клиндамицин	аспирационная пневмония и аспирационный абсцесс легкого	10 мг/кг до 600 мг в/в через 8 ч, затем 7,5 мг/кг до 600 мг внутрь через 8 ч
	гнойная инфекция слюнных желез, ангина Венсана	5 мг/кг (максимально 300 мг) в/в через 8 ч, затем (та же доза) внутрь через 8 ч
	открытые переломы, нозокомиальная пневмония, некротизирующий фасцит, синергидная гангрена	10 мг/кг (максимально 600 мг) в/в через 8 ч
	профилактика эндокардита	10 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь или в/в (однократная доза)
	целлюлит, остеомиелит, септический артрит	10 мг/кг (максимально 600 мг) в/в через 8 ч, затем 5 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь через 8 ч

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Ко-тримоксазол	бруцеллез (у детей <8 лет)	4/20—6/30 мг/кг внутрь через 12 ч
	мелиодоз	8/40 мг/кг (максимально 320/1600 мг) внутрь или в/в
	менингит, вызванный *L. monocytorenes*	5/25 мг/кг (максимально 160/800 мг) в/в через 6 ч
	пневмония, вызванная P. carinii	5/25 мг/кг (максимально 320/1600 мг) в/в через 6 ч или внутрь через 8 ч
	укусы и ушибы с размозжением тканей, цистит, инфекция, вызванная M. marinum, коклюш,бактериальная дизентерия, диарея путешественников, лихорадочные состояния при брюшном тифе и паратифе	4/20 мг/кг (максимально 160/800 мг) внутрь через 12 ч
Ламивудин	профилактика ВИЧ инфекции после укола иглой	4 мг/кг (максимально 150 мг) внутрь через 12 ч
Линкомицин	аспирационная пневмония и аспирационный абсцесс легкого, целлюлит, открытые переломы, нозокомиальная пневмония, некротизирующий фасцит, остеомиелит, септический артрит, синергидная гангрена	15 мг/кг (максимально 1,2 г) в/в через 8 ч
	гнойная инфекция слюнных желез, ангина Венсана	15 мг/кг (максимально 600 мг) в/в через 8 ч
	профилактика эндокардита	15 мг/кг (максимально 600 мг) в/в (однократная доза)
Мебендазол	нематоды, круглые черви	до 10 кг: 50 мг, более 10 кг: 100 мг внутрь через 12 ч
	острица	до 10 кг: 50 мг, более 10 кг: 100 мг внутрь (однократная доза)
Меропенем	мелиодоз	25 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 8 ч
	нозокомиальная пневмония	20 мг/кг (максимально 500 мг) в/в через 8 ч
	нозокомиальный менингит	40 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 8 ч
	пневмония, вызванная *A. baumannii*	10 мг/кг (максимально 500 мг) в/в через 8 ч
Метронидазол	абсцесс мозга, клостридиальный целлюлит, газовая гангрена, некротизирующий фасцит, субдуральная эмпиема, синергидная гангрена	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) в/в через 8 ч
	амебиаз	15 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь через 8 ч
	аспирационная пневмония и аспирационный абсцесс легкого	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) в/в через 12 ч, затем 10 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь через 12 ч
	восходящий холангит, открытые переломы, нозокомиальная пневмония, перитонит, посттравматические повреждения, тяжелый сепсис	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) в/в через 12 ч
	диарея, связанная с применением антибиотиков, диарея, вызванная, D. frarilis, лямблиоз	10 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь через 8 ч
	лямблиоз	6—15 кг: 400 мг, 15—20 кг: 600 мг, 20—30 кг: 1 г, 30 кг и более: 2 г внутрь 1 р/сут
	профилактика в хирургии	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) в/в (однократная доза)
	укусы и ушибы с размозжением тканей, гингивит, перекоронарит, периодонтит, абсцесс зуба, посттравматические раны	10 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь через 12 ч

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Мефлохин	неосложненная малярия, вызванная *P. falciparum*	15 мг/кг (максимально 750 мг) внутрь, затем 10 мг/кг (максимально 500 мг)
	профилактика малярии	15—19 кг: 1/4 таблетки, 20—30 кг: 1/2 таблетки, 31—40 кг: 3/4 таблетки внутрь в неделю (мефлохин таблетки по 250 мг)
Нелфинавир	профилактика ВИЧ инфекции после укола иглой	25 мг/кг (максимально 1,25 г) внутрь через 12 ч
Нитрофурантоин	профилактика возвратных инфекций мочевыводящих путей	2,5 мг/кг (максимально 50 мг) внутрь на ночь
Пентамидин	пневмония, вызванная *P. carinii*	4 мг/кг в/в 1 р/сут
Пиперациллин	синегнойный сепсис	50 мг/кг (максимально 3 г) в/в через 4 ч
Пиперациллин/Тазобактам	восходящий холангит, аспирационная пневмония и аспирационный абсцесс легкого, нозокомиальная пневмония, перитонит	100 мг/кг (максимально 4,5 г) в/в через 8 ч
	тяжелый сепсис	100 мг/кг (максимально 4,5 г) в/в через 6 ч
Пиразинамид	туберкулез	35 мг/кг (максимально 1,5 г) внутрь 1 р/сут; 75 мг/кг (максимально 3 г) внутрь 2 р/нед; 50 мг/кг (максимально 2 г) внутрь 3 р/нед
Пирантел	нематоды, круглые черви	20 мг/кг (максимально 750 мг) внутрь (однократная доза)
	острица	10 мг/кг (максимально 750 мг) внутрь (однократная доза)
Пириметамин	токсоплазмозный энцефалит или кисты	2 мг/кг (максимально 100 мг) внутрь, затем 1 мг/кг (максимально 25 мг) 1 р/сут
Пириметамин/Сульфадоксин	тяжелая малярия, вызванная *P. falciparum*	6 недель — 1 год: $^1/_4$ таблетки, 1—4 года: $^1/_2$ таблетки, 4—8 лет: 1 таблетка, 9—14 лет: 2 таблетки внутрь (однократная доза)
Прогуанил	профилактика малярии	<2 лет: 50 мг, 2—6 лет: 100 мг, 7—10 лет: 150 мг, >10 лет: 200 мг внутрь 1 р/сут
Прокаин пенициллин	внебольничная пневмония, целлюлит, рожа, бленнорея, ангина Венсана	50 мг/кг (максимально 1,5 г) в/м 1 р/сут
	врожденный сифилис	50 мг/кг в/м 1 р/сут
	укусы и ушибы с размозжением тканей	50 мг/кг (максимально 1,5 г) в/м (однократная доза)
Рифабутин	комплексная инфекция, вызванная *M. avium*	5 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь 1 р/сут
Рифампицин	бруцеллез, MRSA остеомиелит или септический артрит, инфекции, вызванные *M. marinum*	15 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь 1 р/сут
	профилактика менингита, вызванного *H. influenzae типа b*	<1 мес: 10 мг/кг; 1 мес и старше: 20 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь 1 р/сут
	профилактика менингита, вызванного *N. meningitidis*	<1мес: 5 мг/кг;1 мес и старше: 10 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь 1 р/сут
	туберкулез	10 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь 1 р/сут или 15 мг/кг (максимально 900 мг) внутрь 2 р/нед или 15 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь 3 р/нед
Рокситромицин	болезнь кошачьей царапины, импетиго	2.5 мг/кг (максимально 150 мг) внутрь через 12 ч
	внебольничная пневмония, гингивит, перикоронарит, периодонтит, фарингит, тонзиллит, абсцесс зуба	4 мг/кг (максимально 150 мг) внутрь через 12 ч
	профилактика после спленэктомии	4 мг/кг (максимально 150 мг) внутрь 1 р/сут

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Сульфадиазин	токсоплазмозный энцефалит или кисты	50 мг/кг (максимально 1,5 г) внутрь или в/в через 6 ч
Тейкопланин	профилактика эндокардита	10 мг/кг (максимально 400 мг) в/в (однократная доза)
Тербинафин	дермофития головы, тела, ног, стоп, паховая дермофития	<20 кг: 62,5 мг, 20—40 кг: 125 мг внутрь 1 р/сут
Тиабендазол	кожная larva migrans, стронгилоидоз	25 мг/кг (максимально 1,5 г) внутрь через 12 ч
Тикарциллин/Клавуланат	восходящий холангит, аспирационная пневмония и аспирационный абсцесс легкого, укусы и ушибы с размозжением тканей, внебольничная пневмония, нейтропенический сепсис, перитонит, тяжелый сепсис	50 мг/кг (максимально 3,1 г) в/в через 6 ч
	нозокомиальная пневмония	50 мг/кг (максимально 3,1 г) в/в через 4—6 ч
Тинидазол	лямблиоз	50 мг/кг (максимально 2 г) внутрь (однократная доза)
Тобрамицин	синегнойный сепсис	<10 лет: 7,5 мг/кг, 10 лет и старше: 6 мг/кг в/в 1 р/сут
Триметоприм	возвратные инфекции мочевыводящих путей	2 мг/кг (максимально 150 мг) внутрь на ночь
	пневмония, вызванная *P. carinii*	5 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь через 8 ч
	цистит, эпидидимоорхит, пиелонефрит	6 мг/кг (максимально 300 мг) внутрь 1 р/сут
Феноксиметилпенициллин	гингивит, перикоронарит, периодонтит, абсцесс зуба, ангина Венсана	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
	профилактика возвратной ревматической лихорадки	250 мг внутрь через 12 ч
	профилактика после спленэктомии	<2 лет: 125 мг, 2 лет и старше: 250 мг внутрь через 12 ч
	фарингит, тонзиллит	10 мг/кг до 500 мг внутрь через 12 ч
	целлюлит, рожа, импетиго	10 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
Флуклоксациллин	как у диклоксациллина	
Флуконазол	кандидоз полости рта	3 мг/кг (максимально 50 мг) внутрь 1 р/сут
	кандидозная пневмония	6 мг/кг (максимально 200—400 мг) внутрь 1 р/сут
	кандидозный сепсис	6 мг/кг (максимально 400 мг) в/в 1 р/сут, затем (та же доза) внутрь 1 р/сут
	кандидозный эзофагит	4 мг/кг (максимально 200 мг) внутрь, затем 2 мг/кг (максимально100 мг) 1 р/сут
	криптококковая пневмония	12 мг/кг (максимально 800 мг) внутрь или в/в, затем 6 мг/кг (максимально 400 мг) внутрь 1 р/сут
Фоскарнет	цитомегаловирусный колит или эзофагит	90 мг/кг в/в через 12 ч или в виде постоянной инфузии
Хинин дигидрохлорид	тяжелая малярия, вызванная *P. falciparum*	доза насыщения: 20 мг/кг (максимально 1,4 г) в/в или 7 мг/кг (максимально 500 мг) в/в, затем 10 мг/кг (максимально 700 мг) поддерживающая доза: 10 мг/кг (максимально 700 мг) в/в через 8 ч
Хинин сульфат	неосложненная малярия, вызванная *P. falciparum*	10 мг/кг (максимально 600 мг) внутрь через 8 ч

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Хлорамфеникол	австралийский клещевой риккетсиоз, Ку-лихорадка, цуцугамуши	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь или в/в через 6 ч
	лихорадочные состояния при брюшном тифе и паратифе	25 мг/кг (максимально 500—750 мг) внутрь через 6 ч
	эпиглоттит	50 мг/кг (максимально 1 г) в/в, затем 25 мг/кг (максимально 1 г) через 8 ч
Хлорохин	малярия, вызванная *P. vivax, P. malariae* and *P. Ovale*	10 мг основания/кг внутрь, затем 5 мг основания/кг
	профилактика малярии	5 мг основания/кг/нед внутрь
Цефазолин	внебольничная пневмония, целлюлит, стафилококковая пневмония	25 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 8 ч
	открытые переломы, некротизирующий фасцит, остеомиелит, послеоперационная раневая инфекция, септический артрит, синергидная гангрена	15 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 8 ч
	посттравматические раны	15 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 8 ч
	профилактика в хирургии	25 мг/кг (максимально 1 г) в/в (однократная доза)
	тяжелый сепсис, стафилококковый сепсис	25 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 8 ч
Цефаклор	бактериальный синусит, средний отит, гнойный средний отит	10 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь через 8 ч
Цефалексин	остеомиелит, септический артрит	25 мг/кг (максимально 1 г) внутрь через 6 ч
	профилактика возвратной инфекции мочевыводящих путей	12,5 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь на ночь
	профилактика эндокардита	50 мг/кг (максимально 2 г) внутрь (однократная доза)
	фурункулы, буллезное импетиго, карбункулы, целлюлит, рожа, фолликулит, постоперационная раневая инфекция	25 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
	эпидидимоорхит, цервикальный лимфаденит, цистит, пиелонефрит	12,5 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
Цефалотин	внебольничная пневмония	25 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 6 ч
	открытые переломы	15 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 6 ч
	профилактика в хирургии	25 мг/кг (максимально 2 г) в/в (однократная доза)
	целлюлит, некротизирующий фасцит, остеомиелит, постоперационная раневая инфекция, посттравматические раны, септический артрит, тяжелый сепсис, стафилококковая пневмония, стафилококковый сепсис, синергидная гангрена	25 мг/кг до 2 г в/в через 6 ч
Цефепим	нозокомиальная пневмония, синегнойный сепсис	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 12 ч
Цефотаксим	абсцесс мозга, менингит, менингококковый сепсис, субдуральная эмпиема	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 6 ч
	восходящий холангит, нозокомиальная пневмония	50 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 12 ч
	инфекция, вызванная Aeromonas, укусы и ушибы с размозжением тканей, внебольничная пневмония, сепсис, вызванный грамнегативными бактериями, нозокомиальная пневмония, перитонит, пиелонефрит, тяжелый сепсис	50 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 8 ч

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
	остеомиелит, септический артрит	25—50 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 8 ч
	эндокардит, эпиглоттит, бленнорея, инфицированные аневризмы и внутрисосудистые протезы, целлюлит орбиты, периорбитальный целлюлит	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 8 ч
	эндофтальмит, проникающие ранения глаза	50 мг/кг (максимально 1 г) в/в (однократная доза)
Цефпиром	синегнойный сепсис	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 12 ч
Цефтазидим	мелиодоз	50 мг/кг (максимально 2 г) в/вчерез 6 ч
	нейтропенический сепсис	50 мг/кг (максимально 1 г) в/в через 8 ч
	синегнойный сепсис	50 мг/кг (максимально 2 г) в/вчерез 8 ч
Цефтриаксон	абсцесс мозга, нозокомиальный менингит, менингококковый сепсис, субдуральная эмпиема	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в через 12 ч
	инфекции, вызванные Aeromonas, восходящий холангит, укусы и ушибы с размозжением тканей, внебольничная пневмония, сепсис, вызванный грамнегативными бактериями, нозокомиальная пневмония, перитонит, пиелонефрит, тяжелый сепсис	50 мг/кг (максимально 1 г) в/в 1 р/сут
	лихорадочные состояния при брюшном тифе и паратифе	75 мг/кг (максимально 3 г) в/в 1 р/сут
	менингит	100 мг/кг (максимально 4 г) в/в 1 р/сут
	остеомиелит, септический артрит	50—75 мг/кг (максимально 1 г) в/в 1 р/сут
	подозрение на менингококковый менингит или сепсис	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в (однократная доза)
	профилактика менингита, вызываемого *H. influenzae* типа b	50 мг/кг (максимально 1 г) в/м 1 р/сут
	профилактика менингита, вызываемого *N. meninritidis* meninritis	125 мг в/м (однократная доза)
	эндоофтальмит, проникающие ранения глаза	50 мг/кг (максимально 1 г) в/в (однократная доза)
	эпиглоттит, внебольничная пневмония, эндокардит, бленнорея, инфицированные аневризмы и внутрисосудистые протезы, целлюлит орбиты, периорбитальный целлюлит	50 мг/кг (максимально 2 г) в/в 1 р/сут
Ципрофлоксацин	инфекция, вызванная *Aeromonas*	5 мг/кг (максимально 300 мг) в/в или 10 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 12 ч
	лихорадочные состояния при брюшном тифе и паратифе	15 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь или 10 мг/кг (максимально 200 мг) в/в через 12 ч
	открытые переломы	5 мг/кг (максимально 200 мг) в/в через 8 ч, затем 10 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 12 ч
	пневмония, вызванная *A. baumannii*	5 мг/кг (максимально 200 мг) в/в через 8 ч
	укусы и ушибы с размозжением тканей	10 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 12 ч
	эндофтальмит, проникающие ранения глаза	15 мг/кг (максимально 750 мг) внутрь (однократная доза)

Продолжение

Антимикробный препарат	Показания	Доза (не должна превышать взрослую дозу)
Эритромицин	внебольничная пневмония	10 мг/кг (максимально 0,5—1 г) в/в через 6 ч
	импетиго, болезнь кошачьей царапины	10 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 12 ч
	инфекции, вызванные Campylobacter spp., гингивит, перекоронарит, периодонтит, абсцесс зуба	10 мг/кг (максимально 500 мг) внутрь через 6 ч
	коклюш	10 мг/кг (максимально 250 мг) внутрь через 6 ч
	конъюнктивит, вызванный *C. Trachomatis,* внебольничная пневмония	10 мг/кг внутрь через 6 ч
	профилактика возвратных ревматических лихорадок	250 мг внутрь через 12 ч
	профилактика после спленэктомии	250 мг внутрь 1 р/сут
Этамбутол (6 лет и старше)	инфекции, вызванные *M. marinum*, туберкулез	15 мг/кг внутрь 1 р/сут
	комплексные инфекции, вызванные *M. avium*	25 мг/кг внутрь 1 р/сут в течение 2 мес, затем 15 мг/кг 1 р/сут
	туберкулез	45 мг/кг внутрь 2 р/нед; 30 мг/кг внутрь 2 р/нед
	грибковая пневмония	0,7— 1 мг/кг в/в 1 р/сут
		(пириметамин+сульфадоксин 25 мг/500 мг)

Литература

1. *Составлено по: Therapeutic Guidelines. Antibiotic. Version 11. North Melbourne, 2000.*

Приложение 4. Применение антимикробных лекарственных средств у новорожденных

Особенный риск при применении антибиотиков может возникнуть у новорожденных детей, особенно недоношенных. Это может быть вызвано незрелостью ферментативных систем печени и механизмов клубочковой фильтрации почек, а также неправильным распределением ЛС вследствие большего объема внеклеточной жидкости у новорожденных. При назначении антибиотиков, очень близких по своему составу к белкам плазмы крови (сульфаниламиды, цефтриаксон), следует учитывать более низкие концентрации альбуминов в сыворотке у новорожденных, а также связанный с этим риск ядерной желтухи. Отсутствие мониторинга концентраций антибиотика в крови, неправильные выбор препарата и его дозирование — все это может привести к тяжелым осложнениям антибиотикотерапии (например, “серый синдром” при применении хлорамфеникола). О дозировании антимикробных средств у новорожденных можно узнать из нижеприведенной таблицы.

Необходимо отметить некоторые особенности применения отдельных антибактериальных средств у новорожденных, а также предостережения к назначению других препаратов.

Аминогликозиды: объем их распределения в организме новорожденных больше, чем у взрослых, поэтому доза препаратов в расчете на 1 кг массы тела у них выше. Период полувыведения увеличивается за счет снижения скорости клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, требует коррекции интервалов между введениями.

Хлорамфеникол: инактивация препарата замедлена ввиду незрелости ферментов печени у новорожденных, в плазме крови возникают высокие концентрации. Чтобы избежать "серого синдрома" и тяжелых поражений кроветворения, необходим мониторинг концентраций в крови и гематологических параметров. Желательно не назначать хлорамфеникол новорожденным, если есть возможность использовать более безопасные ЛС.

Сульфаниламиды и ко-тримоксазол: большой риск заболевания ядерной желтухой как следствие вытеснения билирубина из связи с белками плазмы крови и гемолитической анемии, вызываемой дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Вышеуказанные ЛС новорожденным противопоказаны (исключение составляют терапия пневмоцистной пневмонии и врожденного токсоплазмоза).

Цефтриаксон: создает повышенный риск заболевания новорожденных ядерной желтухой, а также может вызвать осложнения со стороны ЖВП в детском возрасте. Новорожденным применять это ЛС не рекомендуется, в качестве альтернативы предпочитают цефотаксим. С осторожностью необходимо назначать в высоких дозах детям с заболеваниями ЖВП и поджелудочной железы.

Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы: увеличен период полувыведения из организма. Вследствие сниженной скорости клубочковой фильтрации и канальцевой секреции может потребоваться коррекция доз или интервалов между введениями.

Тетрациклины: их применение может оказывать негативное влияние на зубы и костную ткань. Эти ЛС противопоказаны детям в возрасте до восьми лет (исключение составляют случаи отсутствия выбора более безопасных ЛС).

Нитрофураны: противопоказаны новорожденным из-за риска гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Хинолоны и Фторхинолоны: как показывают экспериментальные данные, существует риск нарушения формирования костно-суставной системы и гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Нежелательно применение хинолонов детьми до трех лет. Фторхинолоны официально не разрешены для применения у детей, но, как считают международные эксперты, их назначение оправданно при тяжелых инфекциях (если нет другой альтернативы).

Средние дозы антимикробных лекарственных средств у новорожденных

ЛС	Путь введения	Разовые дозы (мг/кг)/ интервалы между введением (ч)				
		Масса тела <1,2 кг	Масса тела 1,2—2 кг		Масса тела > 2 кг	
		0—4 дней	0—7 дней	>7 дней	0—7 дней	>7 дней
Ампициллин	в/в, в/м	25/12	25/12	25/6—8	25/8	25/6
Азтреонам	в/в, в/м	30/12	30/12	30/8	30/8	30/6
Амикацин	в/в, в/м	7,5/18—24	7, 5/12—18	7,5/8—12	10/12	10/8
Бензилпенициллин	в/в	25 тыс. ЕД/ 12	25 тыс. ЕД/ 2	25 тыс. ЕД/ 8	25 тыс. ЕД/ 8	25 тыс. ЕД 6
Бензилпенициллин прокаин	в/м	50 тыс. ЕД/ 24	50 тыс. ЕД/ 24	50 тыс. ЕД/ 24	50 тыс. ЕД/24	50 тыс. ЕД/ 24
Ванкомицин	в/в	15/18—36	15/12—18	15/8—12	15/12	15/8
Гентамицин	в/в, в/м	2,5/18—24	2,5/12—18	2,5/12—18	2,5/12	2,5/8
Имипенем	в/в, в/м	25/18—24	25/12	25/12	25/12	25/8
Клиндамицин	в/в, в/м, внутрь	5/12	5/12	5/8	5/8	5/6
Ко-тримоксазол	в/в, внутрь	5/48	5/48	5/24	5/48	5/24
Метронидазол	в/в, внутрь	7,5/48	7,5/24	7,5/12	7,5/12	15/12
Нетилмицин	в/в, в/м	2,5/18—24	2, 5/12	2,5/8	2, 5/12	2,5/8
Оксациллин	в/в, в/м	25/12	25/12	30/8	25/8	37,5/6
Стрептомицин	в/м	10—15/12	10—15/12	10—15/12	10—15/12	10—15/12
Тобрамицин	в/в, в/м	2—2,5/12	2—2,5/12	2—2,5/8	2—2, 5/12	2—2,5/8
Хлорамфеникол	в/в, в/м, внутрь	25/24	25/24	25/24	25/24	25/12
Цефазолин	в/в, в/м	20/12	20/12	20/12	20/12	20/8
Цефотаксим	в/в, в/м	50/12	50/12	50/8	50/12	50/8
Цефтазидим	в/в, в/м	30—50/12	30—50/8	30—50/8	30—50/8	30—50/8
Цефтриаксон	в/в, в/м	50/24	50/24	50/24	50/24	50/24
Эритромицин	внутрь	10/12	10/12	10/8	10/12	10/ 8

Литература

1. *Составлено по Практическому руководству по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Москва, 2002.*

Приложение 5. Особенности применения лекарственных средств у пациентов пожилого возраста

Лица пожилого возраста потребляют гораздо большее количество ЛС, чем молодые, так как они подвержены большему числу заболеваний и патологических состояний. Лишь немногие в возрасте 70—80 лет могут похвастаться хорошим здоровьем, большинство же страдает одним или несколькими хроническими заболеваниями, например, сердечно-сосудистой недостаточностью, снижением интеллекта или дегенеративными процессами.

Общие подходы к применению ЛС у пожилых лиц неприменимы, так как в этой группе пациентов выше риск неблагоприятных реакций. Это обусловлено многими причинами, например, одновременным употреблением нескольких ЛС, широкой распространенностью сосудистых, почечных и неврологических расстройств, а также возрастными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Следовательно, при подборе лечения необходимо учитывать возрастные особенности метаболизма и выявлять пациентов с высоким риском нежелательных реакций.

Изменения фармакокинетики

Фармакокинетические последствия старения включают изменения во всасывании, распределении, метаболизме и экскреции ЛС. В таблице 1 представлены эти изменения, их последствия и примеры ЛС, подвергающихся этим изменениям.

Изменения фармакодинамики

Биохимические и физиологические эффекты ЛС, их механизм действия имеют жизненно важное значение для лиц пожилого возраста. Изменения фармакодинамики широко варьируют, однако, возможно выделить и общие закономерности, характерные для пожилых пациентов:

- более выраженный седативный эффект бензодиазепинов;
- более выраженный гипотензивный эффект вазодилататоров;
- тенденция к усилению анальгезирующих и седативных свойств опиатов.

Побочные эффекты

Наиболее частые побочные реакции ЛС включают чрезмерную седацию, раздражение ЖКТ и запоры, утомляемость, делирий и нарушения мочеиспускания.

Наибольшему риску побочных реакций подвержены пациенты старше 85 лет, больные с тяжелыми поражениями сердца (застойная сердечная недостаточность в данный момент или в анамнезе), со сниженной функцией печени (особенно при диффузном поражении паренхимы), с почечной недостаточностью, а также принимающие несколько ЛС одновременно.

Наличие нарушений интеллекта (деменция, прогрессирующая болезнь Паркинсона, перенесенный инсульт) значительно увеличивают риск делирия.

Применение бензодиазепинов, особенно длительного действия, значительно повышает риск автокатастроф.

Каждый год у 30 % пожилых людей наблюдаются падения. Результатом 6% падений являются переломы, наиболее опасный из которых — перелом бедра (25% смертность в течение года).

Такие факторы, как расстройство когнитивной функции, слабость нижних конечностей, плохое зрение, ортостатическая гипотензия и заболевания опорно-двигательного аппарата (например, артриты), болезнь Паркинсона, перенесенный инсульт значительно повышают риск падения. Психотропные ЛС удваивают этот риск. В качестве факторов риска падений рассматривают антидепрессанты (как циклические, так и ингибиторы обратного захвата серотонина), седативные и снотворные средства (бензодиазепины короткого и длительного действия), антипсихотические средства, а также антиаритмические, противосудорожные и антигипертензивные средства центрального действия, диуретики и вазодилататоры.

Неспецифическое снижение физического, когнитивного или эмоционального статуса у ослабленных пожилых людей может быть главным проявлением широкого

спектра органических патологий, прогрессирующей деменции или депрессии.

Многие ЛС вызывают неспецифические симптомы, требующие срочного пересмотра лечения. При этом необходимо учитывать фармакодинамические взаимодействия ЛС. Ниже приведены примеры, характерные для лиц пожилого возраста:

- снижение эффекта ингибитора ацетилхолинэстеразы при одновременном использовании с антихолинергическими средствами (например, донепезил с трициклическим антидепрессантом);
- снижение эффекта антипаркинсонических средств при одновременном применении ЛС с антихолинергической активностью (например, леводопа с галоперидолом);
- снижение эффекта петлевых диуретиков при одновременном использовании НПВС (например, фуросемид и ибупрофен);
- возникновение острой почечной недостаточности и гиперкалиемия в результате одновременного назначения ингибиторов АПФ и НПВС (например, каптоприла и индометацина).

В таблице 2 представлены наиболее частые побочные реакции и вызывающие их ЛС.

Советы по назначению

Приведенная информация свидетельствует о необходимости соблюдения осторожности при назначении ЛС пожилым пациентам. Малые начальные дозы и осторожное повышение дозировки рекомендуется при назначении седативных, антипсихотических средств, антидепрессантов, антихолинергических, антигипертензивных ЛС и дигоксина.

Длительное применение бензодиазепинов, дигоксина, местных кортикостероидов, антигипертензивных средств, слабительных и противоязвенных средств должно находиться под тщательным контролем. Существует несколько простых правил для рационального назначения этих препаратов:

- точно установить диагноз до назначения ЛС;
- определить конечную точку лечения;
- выбрать лечение; рассмотрев, наряду с фармакологическими, нефармакологические методы лечения;
- оценить ответ в отношении конечной точки;
- проанализировать все применяемые ЛС и при первой возможности отменить их;
- стараться, по возможности, применять минимальное количество ЛС и минимальное число суточных доз.

Несмотря на необходимость соблюдения осторожности, многие ЛС с доказанной эффективностью применяются у пожилых пациентов неадекватно, например:

- ацетилсалициловая кислота назначается лишь половине пациентов, которым она могла бы помочь;
- β-блокаторы назначаются в постинфарктном периоде лишь половине пациентов, которым они показаны;
- только 15—45% больных с фибрилляцией предсердий при отсутствии противопоказаний получают варфарин;
- многим пациентам, страдающим стенокардией или перенесшим инфаркт миокарда, не назначаются ЛС для лечения гиперхолестеринемии;
- многих пациентов с остеопорозом неадекватно обследуют и лечат;
- во многих случаях пациенты с ГБ получают неадекватную терапию.

Подбор эффективного лечения и адекватных доз ЛС могут значительно улучшить качество жизни пациента и позволить ему вести нормальный образ жизни.

Приверженность терапии

В связи с наличием у большинства пожилых людей нарушений памяти, зрения, функции рук и необходимостью применения комплекса ЛС, возникают определенные сложности в соблюдении ими режима лечения. Ясные устные рекомендации, сопровождаемые точной письменной информацией, листок-вкладыш с современными сведениями по препарату, сниженная кратность введения (например, один раз в сутки, дважды в сутки), использование контейнеров без защитных устройств от детей и различные системы напоминания о

необходимости приема лекарства могут повысить приверженность пациента терапии. Нужно объяснить пациенту, что не следует создавать запасы лекарств или использовать ЛС, назначенные другому лицу. Подключение фармацевта положительно сказывается на приверженности терапии.

Таблица 1. Изменения фармакокинетики при старении

Фармакокинетические параметры и их изменения	Последствия изменения фармакокинетических параметров	ЛС, на которые влияют изменения фармакокинетических параметров
Всасывание		
Характерно умеренное снижение всасывательной функции тонкого кишечника, замедление прохождения содержимого по ЖКТ и снижение мезентериального кровотока	В большинстве случаев изменения всасывания не имеют существенного клинического значения. Иногда уменьшение скорости абсорбции приводит к снижению эффекта ЛС (например, фуросемид) Из-за снижения кислотности желудочного сока снижается абсорбция веществ, всасывающихся (кетоконазол, соли железа) или растворяющихся (карбонат кальция) в кислой среде. Всасывание препаратов с медленным высвобождением действующего вещества может быть беспорядочным, из-за снижения абсорбционной функции тонкого кишечника	Не имеет значения
Распределение		
С возрастом изменяется соотношение веществ в организме, что выражается в снижении количества жидкости, уменьшении мышечной массы и увеличении жировой ткани	Этими изменениями частично объясняется удлинение действия жирорастворимых ЛС в пожилом возрасте. Объем распределения жирорастворимых ЛС увеличивается	Жирорастворимые седативные и другие психотропные ЛС
	Из-за уменьшения общего количества жидкости в организме снижается объем распределения ЛС, преимущественно распределяющихся в воде, поэтому требуются меньшие нагрузочные дозы.	Водорастворимые Дигоксин Литий
Уровень альбуминов в сыворотке крови снижается из-за преклонного возраста, хронических заболеваний или недостаточного питания	Необходима осторожность при интерпретации показателя концентрации ЛС в сыворотке, так как он отображает как свободные, так и связанные фракции. Это особенно важно для ЛС, активно связывающихся с белками (например, фенитоин)	Связывающиеся с альбумином Оральные гипогликемические ЛС Фенитоин Варфарин
Количество α_1-кислого гликопротеина, главного связывающего протеина для основных групп ЛС возрастает с возрастом и при острых заболеваниях (например, при инфаркте миокарда, ревматоидном артрите, раке, постоянных болях)		Связывающиеся с α_1-кислым гликопротеином Лидокаин Пропранолол
Метаболизм		
Масса печени и печеночный кровоток у пожилых пациентов снижены. Окислительный метаболизм может несколько ухудшиться с возрастом, особенно у ослабленных, истощенных лиц. Конъюгация и ацетилирование существенно не нарушаются.	Снижение метаболизма может привести к снижению клиренса ЛС, что будет проявляться устойчиво высокими сывороточными показателями и возможными токсическими эффектами. Возрастает биодоступность ЛС, подвергающихся существенному метаболизму при первом прохождении через печень (например, лабетола, морфина, нифедипина, пропранолола).	Метаболизирующиеся в печени Барбитураты Бензодиазепины (например, хлордиазепоксид, диазепам, флурозепам) Лидокаин Нитраты Пропранолол Теофиллин Верапамил

Продолжение

Фармакокинетические параметры и их изменения	Последствия изменения фармакокинетических параметров	ЛС, на которые влияют изменения фармакокинетических параметров
Экскреция		
У многих пожилых лиц наблюдается снижение концентрационной способности и экскреторной функции почек. Однако у некоторых пациентов сохраняется нормальная функция почек, поэтому перед применением ЛС, выводящихся преимущественно почками, необходимо исследование их функции. Концентрация креатинина в сыворотке не является достоверным показателем, так как у пожилых людей со сниженной функцией почек ее значения могут быть нормальными, вследствие уменьшения мышечной массы.	В целом, изменения функции почек имеют существенное клиническое значение и способствуют проявлению побочных реакций ЛС. Снижение клиренса экскретируемых почками ЛС приводит к удлинению периода полувыведения и повышению сывороточных показателей. У пациентов с клиренсом креатинина ниже 30—40 мл/мин, некоторые ЛС (например, гидрохлоротиазид, пробенецид) могут быть неэффективны.	Экскретирующиеся почками Ингибиторы АПФ Аллопуринол Амантадин Аминогликозиды Дигоксин Литий Прокаинамид

Таблица 2. Побочные эффекты лекарственных средств у пожилых пациентов

Побочные эффекты и ЛС, которые их вызывают	Рекомендации
Психические нарушения (делирий)	
Антигипертензивные ЛС (например, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы) Антихолинергические ЛС (например, спазмолитики, трициклические антидепрессанты, некоторые антиаритмики, антигистаминные, противопаркинсонические средства) НПВС (например, ацетилсалициловая кислота, напроксен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен) Противоэпилептические средства Седативные ЛС H_2-блокаторы (например, циметидин, ранитидин) Ацикловир Дигоксин Преднизон	Необходимо тщательно контролировать процесс лечения у пожилых людей для предотвращения делирия и чрезмерной седации. Кумулятивная седация является одной из важных побочных реакций и приводит к различным физическим и психическим расстройствам. У лиц с нарушенным интеллектом (например, с болезнью Альцгеймера) возрастает риск делирия. Делирий может развиться в результате одновременного приема нескольких ЛС, в то время как применение каждого в отдельности не вызывает этого состояния. Среди НПВС наибольшей токсичностью в отношении ЦНС обладают липофильные ЛС, так как они легко проникают через ГЭБ
Застойная сердечная недостаточность	
ЛС с отрицательным инотропным эффектом (например, β-блокаторы), блокаторы кальциевых каналов, антиаритмики, такие как дизопирамид, прокаинамид	Хотя β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов показаны при диастолической дисфункции, а β-блокаторы также используют при застойной кардиомиопатии, обе эти группы должны применяться с осторожностью у пожилых больных с риском систолической недостаточности левого желудочка
НПВС (например, напроксен, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен)	НПВС в связи с их способностью вызывать задержку жидкости в организме должны использоваться с крайней осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью
Артериальная гипертензия	
НПВС	Из-за антагонистического эффекта НПВС (особенно пироксикама и индометацина) по отношению к антигипертензивному эффекту (особенно, β-блокаторов) , применение НПВС при артериальной гипертензии должно быть сведено к минимуму.
Ортостатическая гипотензия	
Антигипертензивные ЛС Антипсихотические ЛС (например, хлорпромазин, тиоридазин) Диуретики Нитраты Противопаркинсонические ЛС Трициклические антидепрессанты	Способность регулировать кровяное давление у пожилых пациентов нарушается. При головокружении и падениях необходимо измерение кровяного давления в положении лежа и стоя.

Продолжение

Побочные эффекты и ЛС, которые их вызывают	**Рекомендации**
Заболевания ЖКТ (язва, кровотечение, перфорация; эзофагит, стриктуры; эрозивная болезнь кишечника)	
НПВС	Кровотечение, изъязвление и перфорация могут развиться при терапии НПВС в любой момент. Предвестники могут отсутствовать. Хотя риск желудочно-кишечного кровотечения меньше при применении ингибиторов ЦОГ-2, он все равно существует. Большинство желудочно-кишечных осложнений развивается у пожилых больных. Риск развития индуцированных НПВС осложнений возрастает при наличии в анамнезе какого-либо желудочно-кишечного заболевания (например, пептической язвы желудка, кровотечения), в пожилом возрасте, при длительном применении кортикостероидов, высоких дозах НПВС, использовании нескольких НПВС. Они чаще наблюдаются в первые 30—90 дней после начала лечения или при повышении дозы. Ацетоминофен обладает одинаковой эффективностью с некоторыми НПВС при невоспалительных остеоартритах. С профилактической целью можно использовать мизопростол, однако его рутинное применение у всех пожилых пациентов, принимающих НПВС, не оправдано. Омепразол назначают для профилактики или лечения язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, индуцированной НПВС. Использование H_2-блокаторов и сукральфата в качестве протективных профилактических средств неэффективно.
Запор	
Алюминий-содержащие антациды Антихолинергические ЛС Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, нифедипин и, особенно, верапамил) Опиаты (особенно кодеин) Железо	Немедикаментозное лечение включает потребление большого количества воды и других напитков, продуктов, содержащих волокна, и физическую активность. Слабительные используются короткими курсами по индивидуальной схеме, зависящей от количества потребляемой пациентом жидкости, уровня активности (например, госпитализированные пациенты), сопутствующих препаратов и состояния ЖКТ. Слабительные, увеличивающие объем кишечного содержимого (например, отруби), более физиологичны для большинства пожилых, однако их не рекомендуют при сниженной моторике ЖКТ (например, при болезни Паркинсона, запоре, индуцированном опиоидными анальгетиками). В этих случаях предпочтение отдают прерывистому применению осмотических или легких слабительных, например, препаратов на основе сенны.
Почечная недостаточность	
Аминогликозиды Ингибиторы АПФ НПВС	При применении ЛС, провоцирующих почечную недостаточность, необходимо проводить тесты для оценки функции почек как до начала лечения, так и через определенные интервалы во время лечения. Острая почечная недостаточность при применении **ингибиторов АПФ**, чаще развивается у пациентов с двусторонней реноваскулярной болезнью или стенозом почечной артерии. Функция почек обычно возвращается к исходному уровню после прекращения применения **НПВС** или **ингибиторов АПФ**. Ингибиторы ЦОГ-2 вызывают те же побочные явления со стороны почек, что и остальные НПВС.
Нарушения водного и электролитного обмена	
Антидепрессанты (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы МАО) Блокаторы кальциевых каналов (например, периферические отеки при применении нифедипина, фелодипина) Диуретики Ингибиторы АПФ Кортикостероиды НПВС	**Диуретики** используют для лечения гипертонической болезни, застойной сердечной недостаточности и асцита. Их применение при неосложненных отеках ног неоправданно из-за возможных побочных реакций, таких как снижение ОЦК, ортостатическая гипотензия, недержание мочи и метаболические нарушения. При применении диуретиков может развиться гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия (при использовании тиазидов), гипергликемия, гипомагнеземия, гиперурикемия и метаболический алкалоз. Задержка натрия и отеки могут возникнуть в результате простагландинблокирующего эффекта **НПВС**. Гиперкалиемия является частым побочным эффектом при применении **НПВС**, **калийсберегающих диуретиков и ингибиторов АПФ** в пожилом возрасте. Известны случаи развития гипогликемии, влекущей за собой серьезные последствия у пожилых людей, страдающих диабетом и употребляющих **инсулин и производные сульфанилмочевины.**

Продолжение

Побочные эффекты и ЛС, которые их вызывают	Рекомендации
Непроизвольное мочеиспускание	
Диуретики (особенно сильные диуретики, такие как фуросемид)	Диуретики могут вызвать недержание мочи, особенно у мужчин с обструкцией мочеиспускательного канала в результате гипертрофии простаты. Диуретики могут также усугубить другие формы недержания мочи, как за счет увеличения частоты и объема диуреза, так и за счет спазма мочевого пузыря.
Донепезил	Донепезил может вызывать преходящее недержание мочи у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера.
Задержка мочеиспускания	
Антихолинергические ЛС Диуретики Симпатомиметики (например, салбутамол, псевдоэфедрин)	Задержка мочи встречается довольно часто, особенно у мужчин с гипертрофией простаты.

Приложение 6. Взаимодействие лекарственных средств и пищи

Взаимодействия лекарственных средств с пищей могут оказывать значительное влияние как на терапевтический исход лекарственной терапии, так и профиль побочных реакций многих лекарственных средств. Чаще продукты питания изменяют фармакокинетику лекарственных средств, однако возможны и фармакодинамические взаимодействия.

Одним из наиболее распространенных видов фармакокинетического взаимодействия является изменение скорости и степени всасывания лекарств под влиянием пищи. Например, при одновременном приеме с пищей может повышаться абсорбция цефуроксима аксетила и саквинавира. Напротив, антибиотики группы тетрациклинов и фторхинолонов образуют плохо всасывающиеся комплексы с ионами двух- и трехвалентных металлов, содержащимися в пище, в связи с чем их не следует вводить одновременно с молочными продуктами. Жирная пища задерживает всасывание рифабутина и снижает биодоступность зидовудина и индинавира.

Под влиянием пищи изменяется кислотность желудочного сока, что может приводить не только к изменениям всасывания, но и потере активности лекарственных средств. Например, в присутствии большого количества кислоты в желудке может происходить разрушение ампициллина или доксициклина. Напротив, кислая среда является обязательным условием для всасывания кетоконазола.

В некоторых случаях пища может по-разному влиять на фармакокинетику различных лекарственных форм. Например, итраконазол в капсулах следует вводить после еды, так как в этом случае значительно повышается его биодоступность, тогда как итраконазол в виде раствора максимально всасывается при приеме натощак.

Производное нитрофурана фуразолидон является слабым ингибитором моноаминооксидазы, в связи с чем при одновременном применении продуктов, содержащих тирамин, возможно развитие "сырного синдрома", проявляющегося резким повышением артериального давления.

Риск серьезных последствий лекарственных взаимодействий существует у пациентов, потребляющих большие количества грейпфрутового сока в период лечения препаратами, являющимися субстратами изофермента цитохрома P_{450}. Среди антимикробных средств к ним относятся эритромицин, кларитромицин, рифампицин, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол.

Другие возможные взаимодействия лекарственных средств с пищевыми продуктами см. в табл.

Взаимодействие некоторых антимикробных лекарственных средств и пищи

ЛС	Применение	Комментарии
Азитромицин	Перед едой	
Албендазол	Во время еды или после	
Амантадин	Во время еды или после	
Амоксициллин	Не имеет значения	
Амоксициллин/Клавуланат	Во время еды или после	Пища улучшает всасывание и способствует уменьшению побочных эффектов
Ампициллин	Перед едой	
Ацикловир	Не имеет значения	
Гризеофульвин	Во время еды или после	Пища (особенно жирная) способствует улучшению всасывания
Дапсон	Во время еды или после	
Диклоксациллин	Перед едой	
Доксициклин	Во время еды или после	Пища способствует уменьшению побочных эффектов; со стаканом воды или молока

Продолжение

ЛС	Применение	Комментарии
Залцитабин	Не имеет значения	Пища может снижать скорость всасывания
Зидовудин	Не имеет значения	
Изониазид	Перед едой	Пища снижает всасывание
Индинавир	Перед едой	Со стаканом воды, молока, кофе, чая; высококалорийная, жирная и богатая протеинами пища снижает скорость всасывания
Интраконазол	Во время еды или после	Проглатывать целиком. Грейпфрутовый сок может снижать концентрацию итраконазола в сыворотке
Кетоконазол	Во время еды или после	
Кларитромицин	Не имеет значения	
Клиндамицин	Не имеет значения	Со стаканом воды
Ламивудин	Перед едой	Со стаканом воды, не разжевывать
Мебендазол	Во время еды или после	Таблетки разжевывать
Метронидазол	Перед едой	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Нельфинавир	Во время еды или после	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Нитрофурантоин	Во время еды или после	Пища увеличивает биодоступность и способствует уменьшению побочных эффектов
Норфлоксацин	Перед едой	Со стаканом воды, но не молока
Пиразинамид	Не имеет значения	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Ритонавир	Во время еды или после	
Рифабутин	Не имеет значения	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Рифампицин	Перед едой	
Рокситромицин	Перед едой	
Саквинавир	Во время еды или после	Со стаканом воды, проглатывать целиком. Грейпфрутовый сок увеличивает всасывание саквинавира из твердых капсул
Ставудин	Перед едой	
Сульфадиазин/Триметоприм	Во время еды или после	Пища способствует уменьшению побочных эффектов; со стаканом воды
Тетрациклин	Перед едой	Со стаканом воды, но не молока
Тиабендазол	Во время еды или после	
Фамцикловир	Не имеет значения	Со стаканом воды, не разжевывать
Феноксиметилпенициллин	Перед едой	
Флуклоксациллин	Перед едой	
Флуконазол	Не имеет значения	
Хлорамфеникол	Не имеет значения	
Хлорохин	Во время еды или после	
Цефаклор	Не имеет значения	Пища способствует уменьшению побочных эффектов
Цефалексин	Не имеет значения	
Цефуроксим	Во время еды или после	Пища улучшает всасывание; не измельчать и не разжевывать
Ципрофлоксацин	Перед едой	Абсорбция быстрее на пустой желудок; со стаканом воды; пища способствует уменьшению побочных эффектов
Эритромицин	Перед едой	Не измельчать и не разжевывать. Грейпфрутовый сок уменьшает концентрацию эритромицина в сыворотку
Этамбутол	Не имеет значения	Пища способствует уменьшению побочных эффектов

Литература

1. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Toronto, 2002.*
2. *Therapeutic Guidelines. Antibiotic. Version 11. North Melbourne, 2000.*

Приложение 7. Национальный календарь профилактических прививок[1]

Возраст	Наименование прививки
12ч	Первая вакцинация — гепатит B[2]
3—7 дней	Вакцинация — туберкулез[6]
1 мес	Вторая вакцинация — гепатит B
3 мес	Первая вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит
4,5 мес	Вторая вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит
6 мес	Третья вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит, гепатит B
12 мес	Вакцинация — корь, эпидемический паротит, краснуха[5]
18 мес	Первая ревакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит
20 мес	Вторая ревакцинация — полиомиелит
6 лет	Вторая вакцинация — корь, эпидемический паротит, краснуха[5]
7 лет	Вторая ревакцинация — дифтерия и столбняк Первая ревакцинация — туберкулез[3,6]
13 лет	Вакцинация против вирусного гепатита B Вакцинация против краснухи (девочки)
14 лет	Третья ревакцинация — дифтерия и столбняк Ревакцинация — туберкулез[4,6]
Взрослые	Ревакцинация — дифтерия и столбняк каждые 10 лет после последней ревакцинации

Примечания:

1. Иммунизация в рамках Национального календаря проводится вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке.
2. Дети, родившиеся от матерей-носителей вируса гепатита B или больных гепатитом B в III триместре беременности, прививаются по схеме 0—1—2—12 мес.
3. Вакцинация против гепатита B в 13 лет проводится ранее не привитым или получившим только 1 прививку.
4. Вакцинацию против краснухи проводят девочкам в 13 лет, ранее не привитым или получившим только 1 прививку.
5. Ревакцинация против туберкулеза в 7 лет проводится туберкулиноотрицательным детям, не инфицированным микобактериями туберкулеза.
6. Ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится туберкулиноотрицательным детям, не инфицированным туберкулезом и не получавшим прививку в 7 лет.
7. Применяемые в рамках Национального календаря профилактические вакцины, кроме БЦЖ, можно вводить одновременно (или с интервалом 1 мес) разными шприцами в разные участки тела.

[1] Изложены по Приказу Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 "О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям"

Приложение 8. Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям[1]

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
Население, проживающее на энзоотичных по туляремии территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, другие работы по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; — по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя туляремии	Против туляремии	С 7 лет (с 14 лет в очагах полевого типа)	Через каждые 5 лет
Население, проживающее на энзоотичных по чуме территориях. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы	Против чумы	С 2 лет	Через 1 год
Лица, выполняющие следующие работы: — по заготовке, хранению,обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллезом; — по убою скота, больного бруцеллезом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов. Животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллезу. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя бруцеллеза	Против бруцеллеза (козье — овечьего типа)	С 18 лет	Через 1 год
Лица, выполняющие следующие работы на энзоотичных по сибирской язве территориях: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные; — по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции; — по убою скота, больного сибирской язвой, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя сибирской язвы	Против сибирской язвы	С 14 лет	Через 1 год
Лица, выполняющие работы по отлову и содержанию безнадзорных животных. Ветеринары, охотники, лесники, работники боен, таксидермисты. Лица, работающие с "уличным" вирусом бешенства	Против бешенства	С 16 лет	Через 1 год, далее через каждые 3 года
Лица, выполняющие следующие работы: — по заготовке, хранению,обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, на энзоотичных по лептоспирозу территориях; — по убою скота, больного лептоспирозом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов; — по отлову и содержанию безнадзорных животных. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя лептоспироза	Против лептоспироза	С 7 лет	Через 1 год

[1] Изложены по Приказу Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 "О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям"

Продолжение

Контингенты, подлежащие прививкам	**Наименование прививки**	**Сроки вакцинации**	**Сроки ревакцинации**
Население, проживающее на энзоотичных по клещевому энцефалиту территориях, а также прибывшие на эти территории лица, выполняющие следующие работы: — сельскохозяйственные, гидромелиоративные, строительные, по выемке и перемещению грунта, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, экспедиционные, дератизационные и дезинсекционные; — по лесозаготовке, расчистке и благоустройству леса, зон оздоровления и отдыха населения. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита	Против клещевого энцефалита	С 4-х лет	Через 1 год, далее через каждые 3 года
Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания лихорадкой Ку скота. Лица, выполняющие работы по заготовке, хранению и переработке сельскохозяйственной продукции на энзоотичных территориях по лихорадке Ку. Лица, работающие с живыми культурами возбудителей лихорадки Ку	Против лихорадки Ку	С 14 лет	Через 1 год
Лица, выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы. Лица, работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки	Против желтой лихорадки	С 9 месяцев	Через 10 лет
Население, проживающее на территориях с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом. Население, проживающее на территориях при хронических водных эпидемиях брюшного тифа. Лица, занятые обслуживанием канализационных сооружений, оборудования, сетей, выезжающие в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидпоказаниям. Лица, работающие с живыми культурами возбудителей брюшного тифа	Против брюшного тифа	С 3-х лет, в зависимости от вакцин	Через 3 года
Дети, подростки, взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококком А или С серогруппы. Лица повышенного риска заражения (дети из ДДУ, учащиеся 1—2 класса школ, подростки из организованных коллективов, объединенные проживанием в общежитиях, дети из семейных общежитий, размещенных в неблагополучных санитарно-гигиенических условиях) при увеличении заболеваемости в 2 раза по сравнению с предыдущим годом	Против менингококковой инфекции	С 1 года	Через 3 года
Дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А. Медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений. Работники сферы обслуживания населения, прежде всего занятые в организациях общественного питания, по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей. Выезжающие в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны, а также контактные в очагах по эпидпоказаниям	Против вирусного гепатита А	С 3-х лет	

Продолжение

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Сроки ревакцинации
Дети и взрослые, в семьях которых есть носитель HBsAg или больной хроническим гепатитом В. Дети домов ребенка, детских домов и интернатов. Дети и взрослые, регулярно получающие кровь и ее препараты, а также находящиеся на гемодиализе и онкогематологические больные. Лица, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В. Медицинские работники, имеющие контакт с кровью больных. Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови. Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь выпускники). Лица, употребляющие наркотики инъекционным путем	Против вирусного гепатита В	В любом возрасте	
Лица старше 60 лет, лица страдающие хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющие ОРЗ, дети дошкольного возраста, школьники, медицинские работники, работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений	Против гриппа	С 6-мес.возраста	Ежегодно
Контактные в очагах эпидемического паротита, ранее не привитые и не болевшие	Против эпидемического паротита	С 1 года	
Контактные в очагах кори, ранее не привитые и не болевшие	Против кори	С 1 года	
Контактные в очагах дифтерии, ранее не привитые	Против дифтерии	С 3-х месяцев	
Лица, выезжающие в неблагополучные по холере страны (по согласованию с Департаментом госсанэпиднадзора Минздрава России). Население приграничных районов России, в случае возникновения неблагополучной по холере эпидобстановке на сопредельной территории (по решению Департамента госсанэпиднадзора Минздрава России)	Против холеры	С 2-х лет	Через 6 месяцев

Примечания.

1. Прививки в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям проводятся вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению.
2. Инактивированные вакцины (кроме антирабических), применяемые в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям, и инактивированные вакцины национального календаря профилактических прививок можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела.

Указатель заболеваний

Аборты, осложнения инфекционные 307
Абсцесс паратонзиллярный 235
Абсцессы 351
Абсцессы мозга бактериальные 432
Амебиаз 645
Артрит инфекционный 401
Артрит кандидозный 544
Аспергиллез аллергический бронхолегочный 563
Аспергиллез инвазивный 559
Аспергиллез легких хронический некротизирующий 561
Аспергиллома 562
Бластомикоз 581
Блефариты 445
Бородавки аногенитальные (венерические) 345
Бронхит острый 245
Бронхит хронический, обострение 247
Бруцеллез 512
Бурсит инфекционный 404
Воспаление наружного уха рожистое 221
Вульвовагинит кандидозный 555
Гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения 477
Гепатит А острый вирусный 605
Гепатит В + D острый вирусный 611
Гепатит В острый вирусный 607
Гепатит В хронический 613
Гепатит С острый вирусный 609
Гепатит С хронический 615
Гепатит D хронический 617
Гепатит Е острый вирусный 612
Гепатиты вирусные 603
Гиалогифомикозы 572
Гидраденит 353
Гистоплазмоз 585
Гранулема паховая 332
Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции 619
Диарея предположительно инфекционного происхождения 477
Дифтерия 518
Заболевания наружных половых органов и влагалища инфекционные 299
Заболевания органов малого таза воспалительные 304
Заболевания, вызываемые Helicobacter pylori 479
Зигомикозы 568
Инфекции абдоминальные хирургические, неосложненные 389
Инфекции абдоминальные хирургические, осложненные 392
Инфекции герпетические 625
Инфекции раневые 379
Инфекции шунтов и трансплантатов 414
Инфекции, связанные с катетеризацией сосудов 409
Инфекция ВИЧ 635
Инфекция вульвовагинальная 299
Инфекция гонококковая 323
Инфекция менингококковая 520
Инфекция протезированного сустава 406
Инфекция цитомегаловирусная 416, 629
Инфекция энтеровирусная 524
Кандидемия 533
Кандидоз кожи 550
Кандидоз кожи и слизистых оболочек, хронический 553
Кандидоз мочевыводящих путей 557
Кандидоз острый диссеминированный 533
Кандидоз пищевода 549
Кандидоз полости рта 547
Кандидоз хронический диссеминированный (гепатолиенальный) 536
Кандидозы 529
Карбункулы 374
Кератит герпетический 458
Кератиты 455
Кератиты бактериальные 461
Кератиты грибковые (кератомикозы) 463
Кокцидиоидоз 583
Конъюнктивиты бактериальные 448
Конъюнктивиты вирусные 450
Конъюнктивиты хламидийные 452
Криптококкоз 565
Криптоспоридиоз 661
Лейшманиоз висцеральный 659
Лептоспироз 514
Лимфаденит 355
Лимфангиит 356
Лимфогранулема венерическая (хламидийная) 339
Липома нагноившаяся 360
Листериоз 516
Лишай отрубевидный 598
Лямблиоз 649
Малярия 652
Мастит 358
Менингит бактериальный 425
Менингит кандидозный 538
Менингоэнцефалиты вирусные 526
Микоз волосистой части головы 595
Микоз гладкой кожи 592
Микоз кистей 592
Микоз стоп 592

Микозы редкие системные, обусловленные дрожжевыми грибами ... 577
Мицетома ... 590
Онихомикоз ... 593
Онихомикоз кандидозный ... 552
Осложнения укусов человеком и животными, инфекционные ... 378
Остеомиелит ... 395
Остеомиелит кандидозный ... 542
Отит наружный диффузный ... 219
Отит наружный ограниченный ... 217
Отит острый средний ... 214
Отомикоз ... 227
Панариций ... 361
Паракокцидиоидоз ... 587
Парапроктит ... 363
Паратиф А ... 472
Паратиф В ... 472
Паратонзиллит ... 235
Паронихия кандидозная ... 551
Паротит эпидемический ... 522
Пенициллиоз ... 589
Перикардит кандидозный ... 544
Перитонит кандидозный ... 543
Перихондрит ушной раковины ... 223
Пиелонефрит острый гнойный ... 276
Пиелонефрит хронический ... 279
Пневмония внебольничная ... 252
Пневмония госпитальная ... 261
Пневмония кандидозная ... 540
Пневмоцистоз ... 579
Пролежни ... 365
Простатит бактериальный ... 291
Ретинит кандидозный ... 546
Рожа ... 368
Сепсис ... 435
Сикоз паразитарный ... 597
Синусит ... 229
Сифилис ... 313
Споротрихоз ... 570
Тиф брюшной ... 469
Тонзиллит ... 209
Трихомониаз урогенитальный ... 342
Туберкулез внелегочный ... 499
Туберкулез легких ... 496
Туляремия ... 511
Уретрит ... 287
Фарингит ... 209
Феогифомикозы ... 575
Флебит кандидозный ... 544
Флегмона ... 371
Фурункул наружного слухового прохода ... 217
Фурункулы ... 374
Хламидиоз урогенитальный ... 328
Холера ... 467
Хромомикоз ... 591
Цистит ... 271
Чума ... 504
Шанкроид ... 335
Шигеллез ... 474
Экзема наружного уха ... 225
Эндокардит инфекционный ... 418
Эндокардит кандидозный ... 544
Эндометрит послеродовый ... 309
Эндофтальмит кандидозный ... 546
Эндофтальмиты ... 464
Эризипелоид ... 376
Язва сибирская ... 509

Указатель таблиц

Таблица 1. Некоторые дифференцирующие признаки эукариот и прокариот 40
Таблица 2. Компоненты нормальной микрофлоры человека 50
Таблица 3. Классификация антимикробных лекарственных средств 73
Таблица 4. Характеристика природной активности бета-лактамов и уровень приобретенной резистентности основных клинически значимых микроорганизмов 75
Таблица 5. Характеристика основных бета-лактамаз 81
Таблица 6. Фармакокинетические параметры бета-лактамов 83
Таблица 7. Побочные эффекты бета-лактамов 85
Таблица 8. Сравнительная активность in vitro цефалоспориновых антибиотиков ... 90
Таблица 9. Спектр антимикробной активности карбапенемов 92
Таблица 10. Антимикробная активность аминогликозидов in vitro 96
Таблица 11. Максимальные (Cmax) и минимальные (Cmin) концентрации аминогликозидов в крови при повторном применении 98
Таблица 12. Фармакокинетические параметры аминогликозидов 98
Таблица 13. Чувствительность микроорганизмов к макролидам 103
Таблица 14. Фармакокинетика макролидов 106
Таблица 15. Чувствительность микроорганизмов к линкозамидам 113
Таблица 16. Антимикробная активность линкозамидов in vitro (МПК90, мг/л) 114
Таблица 17. Фармакокинетика линкозамидов 116
Таблица 18. Антимикробная активность in vitro (МПК90, мг/л) ванкомицина и тейкопланина в отношении грамположительных бактерий 121
Таблица 19. Фармакокинетические параметры гликопептидов 122
Таблица 20. Антимикробная активность линезолида in vitro (мг/л) 126
Таблица 21. Антимикробная активность тетрациклина и доксициклина 129
Таблица 22. Фармакокинетика тетрациклинов 131
Таблица 23. Чувствительность микроорганизмов к фторхинолонам 135
Таблица 24. Антимикробная активность фторхинолонов 136
Таблица 25. Фармакокинетические параметры фторхинолонов 137
Таблица 26. Антимикробная активность полимиксинов 141
Таблица 27. Режимы назначения полимиксина В при почечной недостаточности 143
Таблица 28. Классификация сульфаниламидных лекарственных средств 146
Таблица 29. Антимикробная активность сульфаниламидов 146
Таблица 30. Фармакокинетика сульфаниламидов 148
Таблица 31. Фармакокинетические параметры нитроимидазолов после приема внутрь 160
Таблица 32. Основные фармакокинетические параметры сульфаметоксазола и триметоприма 168
Таблица 33. Антимикробная активность рифамицинов 177
Таблица 34. Фармакокинетические параметры рифамицинов 177
Таблица 35. Антимикробная активность in vitro диоксидина 179
Таблица 36. Антимикробная активность in vitro диоксидина в аэробных и анаэробных условиях 180
Таблица 37. Противогрибковая активность азолов для системного применения 189
Таблица 38. Фармакокинетические параметры азолов для системного применения .. 190
Таблица 39. Классификация ЛС для лечения вирусных инфекций 196
Таблица 40. Виды действия лекарственных средств, применяемых для лечения малярии 202
Таблица 41. Классификация лекарственных средств для лечения протозойных инфекций . 203
Таблица 41а. Активность противомалярийных препаратов в отношении различных видов плазмодиев 204

Таблица 42. Осложнения БГСА-тонзиллита/фарингита 210
Таблица 43. Дифференциальная диагностика фурункула наружного уха и мастоидита 218
Таблица 44. Частота локализации паратонзиллита в паратонзиллярном пространстве 236
Таблица 45. Пероральные цефалоспорины, зарегистрированные в Российской Федерации 238
Таблица 46. Сравнительная природная антимикробная активность пероральных цефалоспоринов 239
Таблица 47. Режим дозирования пероральных цефалоспоринов у взрослых при нарушенной функции почек (разовая доза в г/интервал в ч) 240
Таблица 48. Область применения пероральных цефалоспоринов 240
Таблица 49. Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антимикробной терапии или замены антибиотика 260
Таблица 50. Количественные критерии оценки этиологической значимости микроорганизмов, выделенных из материала, полученного из нижних дыхательных путей 264
Таблица 51. Данные методов объективного исследования 277
Таблица 52. Этиологическая структура пиелонефрита (в %) 280
Таблица 53. Микроорганизмы, имеющие значение в этиологии хронического бактериального простатита [по Nickel JC & Weidner W., 2000, в модификации] 292
Таблица 54. Диагностические критерии вульвовагинитов 300
Таблица 55. Определение вида инфекции, связанной с катетеризацией сосудов 411
Таблица 56. Частота возникновения инфекций, связанных с протезами и трансплантатами в США 414
Таблица 57. Основные возбудители инфекционного эндокардита 418
Таблица 58. Возбудители, наиболее часто выделяемые у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком 436
Таблица 59. Система оценки тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе (SOFA) (J.-L. Vincent, 1996) 437
Таблица 60. Свойства антибиотиков усиливать или ослаблять высвобождение эндотоксина 438
Таблица 61. Результаты бактериологического исследования содержимого брюшной полости у больных со вторичным и третичным перитонитом 440
Таблица 62. Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым лекарственным средствам 531
Таблица 63. Частота фульминантного течения ОВГ 604
Таблица 64. Индекс гистологической активности (по R.J. Knodell et al., 1981) 613
Таблица 65. Герпесвирусы и вызываемые ими заболевания 626
Таблица 66. Чувствительность ВГ к противовирусным химиопрепаратам 627
Таблица 67. Показания для исследования вирусной нагрузки 637
Таблица 68. Положительные и отрицательные стороны применения режимов, сочетающих препараты различных классов 638
Таблица 69. Показания к АРВТ на основе определения CD^{4+} и ВН 639
Таблица 70. Дозирование антиретровирусных ЛС 639
Таблица 71. Рекомендации по использованию режимов лечения для лиц, которые не получали или кратковременно получали АРВТ 640
Таблица 72. Изменение содержания в крови антиретровирусных ЛС при их одновременном применении 643
Таблица 73. Классификация противомалярийных лекарственных средств 656

Указатель рисунков

Рисунок 1. Общее строение бактерий 41
Рисунок 2. Внешние структуры грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов 43
Рисунок 3. "Дерево жизни" по Whittaker 47
Рисунок 4. Ранние этапы эволюции жизни по Gupta 48
Рисунок 5. Взаимодействия хозяин — паразит 52
Рисунок 6. Схема бактериологического исследования крови 53
Рисунок 7. Схема бактериологических исследований отделяемого из верхних отделов дыхательных путей 55
Рисунок 8. Схема бактериологического исследования отделяемого из нижних отделов дыхательных путей 56
Рисунок 9. Схема бактериологического исследования отделяемого из желудочно-кишечного тракта 58
Рисунок 10. Схема бактериологического исследования мочи 59
Рисунок 11. Схема бактериологического исследования при инфекциях центральной нервной системы 63
Рисунок 12. Схема бактериологического исследования раневого отделяемого 67
Рисунок 13. Диагностика острого БГСА-тонзиллита/фарингита 211
Рисунок 14. Основные этапы патогенеза острого синусита 230
Рисунок 15. Взаимоотношения синдрома системной воспалительной реакции, инфекции и сепсиса 436
Рисунок 16. Диагностика ЦМВИ во время беременности 632
Рисунок 17. ЦМВ-диагностика в трансплантологии 632
Рисунок 18. Диагностика ЦМВИ у больных СПИДом 632
Рисунок 19. Зависимость частоты послеоперационной раневой инфекции от сроков введения антибиотика до начала операции 668

Указатель реферативных обзоров

Современное значение пероральных цефалоспоринов 238
Клинико-экономическая оценка применения ИРС19 для профилактики и лечения ОРВИ 242
Новые подходы к лечению инфекционных заболеваний половых органов у беременных 310
Дифлюкан в профилактике и лечении грибковых инфекций 600

выходные данные

СЕРИЯ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ»

Редакционный совет серии

Ю.Б. Белоусов, председатель
А.А. Баранов
Г.М. Барер
Ю.Н. Беленков
А.А. Бунятян
Н.Н.Володин
А.И. Вялков
Б.Р. Гельфанд
Е.И. Гусев
И.И. Дедов
И.Н. Денисов
Е.А.Егоров
В.Т.Ивашкин
А.В. Катлинский
Ю.А. Крестинский
А.А. Кубанова
В.И. Кулаков
М.В. Леонова
М.Р. Личиницер
Н.А. Лопаткин
В.А. Мефодовский
С.Н. Мосолов
Н.А. Мухин
Е.Л. Насонов
В.А. Насонова
В.И. Покровский
В.С. Савельев
Г.А. Самсыгина
В.Н. Серов
Г.И. Сторожаков
Е.И. Чазов
А.Г. Чучалин
Ю.Л. Шевченко
В.П. Яковлев
С.В. Яковлев

Вышли из печати

Том 1. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии
Том 2. Рациональная антимикробная фармакотерапия
Том 3. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний

Готовятся к печати 2003 г.

Том 4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения
Том 5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания
Том 6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
Том 7. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ
Том 8. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передающихся половым путем
Том 9. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии

Выходят в 2004 г.

Рациональная фармакотерапия в офтальмологии
Рациональная фармакоанестезиология
Рациональная противоопухолевая фармакотерапия
Рациональная фармакотерапия в хирургической практике
Рациональная фармакотерапия стоматологических заболеваний
Рациональная фармакотерапия в неврологии
Рациональная фармакотерапия психических расстройств
Рациональная фармакотерапия в урологии
Рациональная фармакотерапия в нефрологии
Рациональная фармакотерапия детских заболеваний
Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта

рекл. 3 т

СТВО «ЛИТТЕРРА» ВЫСЫЛАЕТ КНИГИ СЕРИИ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ» **НА ТЕРРИТОРИИ РФ** ПО ПОЧТВИЗДАТЕЛЬ
НАЛОЖЕННЫМ ПЛАТЕЖОМ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КНИГ ПО ПОЧТЕ НЕОБХОДИМО:

ыми буквами **КУПОН-ЗАКАЗ:** 1.Заполнить печатны

Полное наименование | Ф.И.О. Контактного лица | ИНН организации — Для организаций

Ф.И.О. — Для физических лиц / Стаж, лет

Специализация | Должность

)_____ индекс — Адрес получателя (

)_____ код города Факс для счета_____ — Телефон получателя (

имое количество книг для вашей организации: ☐ Том 1 ☐ Том 2 ☐ Том3 ☐ Том 4 ☐ Том 5 ☐ Том 6 — Отметьте [x] необход

(включая расходы по почтовой пересылке на территории РФ): Том 1 – 185 руб., Тома 2,3,4,5,6 – по 275 руб. — **Цена для организаций**
лиц (включая расходы по почтовой пересылке на территории РФ): Том 1 – 185 руб., Тома 2,3,4,5,6 – по 225 руб. — **Цена для физических**

	ДЛЯ ФИЗИЧЕСКИХ ЛИЦ	ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ
АКАЗ в издательство (по факсу или почте)	2. Отправить КУПОН-ЗАКАЗ в издательство «Литтерра»(по факсу или почте)	2.Отправить КУПОН-З
ученный от Издательства	3. Оплатить КНИГИ при получении на почте	3.Оплатить СЧЕТ, полу
почте (книги высылаются сразу же после их выхода из печати)	Книги высылаются сразу же после их выхода из печати	4.Получить КНИГИ на

Сообщение о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств

Порядок извещения о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств установлен Министерством здравоохранения Российской Федерации (письмо Департамента государственного контроля качества, эффективности, безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России от 26 июля 2001 г. № 291-22/91 "О неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств").

В соответствии с этим порядком все организации, связанные с обращением лекарственных средств, обязаны сообщать в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России следующую информацию:

- все случаи побочных действий ЛС (при выявлении несоответствия сведениям, содержащимся в инструкциях по применению ЛС);
- особенности взаимодействия ЛС (при выявлении несоответствия сведениям, содержащимся в инструкциях по применению ЛС).

Сроки предоставления информации устанавливаются в зависимости от вида неблагоприятных побочных реакций ЛС:

Виды неблагоприятных побочных реакций ЛС	Сроки предоставления информации
Развитие серьезных реакций (смерть, госпитализация или ее продление, стойкая или выраженная нетрудоспособность/инвалидность, врожденные аномалии, развитие опухоли)	Не позднее 7 дней с момента выявления указанных реакций
Развитие неожиданных реакций, не отраженных в инструкции по применению ЛС	Не позднее 7 дней с момента выявления указанных реакций
Появление дополнительной информации (результаты аутопсии, лабораторные данные)	Не позднее чем через 8 дней с момента появления такой информации
Остальные случаи (побочные реакции, не соответствующие критериям "серьезные" или "неожиданные")	Не позднее 15 дней с момента получения такой информации

Информация сообщается в виде Извещения, форма которого утверждена Минздравом России и опубликована ниже. Извещение следует направлять в Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава России:

почтовый адрес:	103051, Москва, Петровский бульвар, 8
телефоны:	(095) 200-27-91; (095) 434-52-44
факсы:	(095) 209-68-58; (095) 434-02-09

Извещение о подозреваемой неблагоприятной побочной реакции (НПР) лекарственного средства (ЛС)

Наименование медицинского учреждения

Почтовый адрес, телефон, факс медицинского учреждения

Ф.И.О. отправителя

I. Информация о больном

Ф.И.О.	**Возраст (полных лет)**	**Пол**

Исход НПР (отметить)		
A. Выздоровление без последствий	B. Выздоровление с последствиями	C. Без перемен
D. Смерть в результате приема ЛС	E. Смерть, возможно, связана с ЛС	F. Причина смерти не известна

Описание НПР (включая данные лабораторных и др. исследований)

II. Информация о подозреваемом ЛС (ПЛС)

Торговое название	
Международное непатентованное название	
Название ингредиентов	
Фирма-производитель	

Разовая доза	**Суточная доза**	**Частота приема**	**Способ введения**

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР?	Да	Нет	Не известно
Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС?	Да	Нет	Не известно

Показания к назначению ПЛС

Даты назначения					
Начало терапии (указать)			**Конец терапии (указать)**		
день	месяц	год	день	месяц	год

Продолжительность терапии до начала НПР (указать)		
день	месяц	год

III. Сопутствующие ЛС и анамнез

Сопутствующие ЛС и показания к их назначению (исключая ЛС для коррекции НПР)		
Названия ЛС	Дозы	Сроки назначения
Другие данные анамнеза и факторы риска (заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки)		

IV. Меры коррекции НПР

Коррекция применения ЛС, вызвавшего НПР (отметить)		
A. Отмена ЛС	B. Снижение дозы ЛС	C. Без коррекции
Лекарственная терапия НПР (какие ЛС применялись)		
Отмена сопутствующих ЛС (какие ЛС отменены)		

V. Другие особенности клиники, лечения, исход

_____
Дата заполнения

_____
Подпись врача

Извещение следует направлять в Региональные центры изучения побочных действий лекарств и/или Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств:

почтовый адрес: 103051, Москва, Петровский бульвар, 8

телефоны: (095) 200-27-91; (095) 434-52-44

факсы: (095) 209-68-58; (095) 434-02-09