

УДК 615.281(083.13)
ББК 52.81
А72

Авторский коллектив:

Андреева И.В., к.м.н.; *Белькова Ю.А.*, к.м.н.; *Веселов А.В.*, к.м.н.; *Дехнич А.В.*, к.м.н.; *Жаркова Л.П.*, д.м.н.; *Зузова А.П.*, к.м.н.; *Иванов А.С.*, к.м.н.; *Козлов С.Н.*, д.м.н., проф.; *Козлов Р.С.*, д.м.н., проф.; *Петроченкова Н.А.*, к.м.н.; *Рафальский В.В.*, д.м.н., проф.; *Рачина С.А.*, к.м.н.; *Решедько Г.К.*, д.м.н., проф.; *Рябкова Е.Л.*, к.м.н.; *Сехин С.В.*, к.м.н.; *Стецюк О.У.*, к.м.н.; *Хайкина Е.В.*, к.м.н.; *Шевелев А.Н.*, к.м.н.

А72 Антибактериальные препараты в клинической практике : руководство / под ред. С.Н. Козлова, Р.С. Козлова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 232 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

ISBN 978-5-9704-1835-2

В руководстве представлена современная классификация наиболее значимых возбудителей бактериальных инфекций у людей, приведена общая характеристика антибактериальных препаратов. В сравнительном аспекте рассматриваются клинико-фармакологические свойства различных классов и групп антибиотиков, их отдельных представителей, разрешенных для применения на территории Российской Федерации. Обращено внимание на проявления нежелательных реакций на лекарственные антибактериальные препараты, меры профилактики и помощи при их развитии, особенности лекарственных взаимодействий, правила дозирования антибиотиков у пациентов с нарушением функции почек. Специальный раздел посвящен принципам выбора и особенностям применения антибактериальных препаратов при инфекциях различной локализации.

Адресовано клиническим фармакологам, терапевтам, врачам других специальностей, студентам медицинских вузов.

УДК 615.281(083.13)
ББК 52.81

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2009
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2010
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2010

ISBN 978-5-9704-1835-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	8
Глава 1. Общие особенности антибактериальных препаратов	9
Особенности фармакодинамики	11
Особенности фармакокинетики	12
Особенности нежелательных реакций	13
Глава 2. Краткое клиническое значение основных бактериальных возбудителей	15
Аэробные бактерии	15
Грамположительные кокки	15
Грамположительные палочки	16
Грамотрицательные кокки	17
Грамотрицательные палочки	17
Другие грамотрицательные бактерии	18
Анаэробные бактерии	19
Спорообразующие анаэробы	19
Неспорообразующие анаэробы	19
Внутриклеточные возбудители	20
Хламидии	20
Микоплазмы	20
Риккетсии	20
Легионеллы	20
Спирохеты	21
Глава 3. Общие принципы применения антибактериальных препаратов	22
Глава 4. Характеристика отдельных групп антибактериальных препаратов	24
β-лактамы	24
Пенициллины	24
Цефалоспорины	34
Карбапенемы	44
Монобактамы	48
Аминогликозиды	49
Хинолоны	55
Макролиды	61
Кетолиды	67
Линкозамиды	70

Тетрациклины	72
Гликопептиды	76
Оксазолидиноны	79
Липопептиды	81
Полимиксины	82
Сульфаниламиды	86
Ко-тримоксазол	90
Нитроимидазолы	92
Нитрофураны	96
Нитроксолин	99
Спектиномицин	100
Фосфомицин	101
Хлорамфеникол	103
Фузидовая кислота	106
Мупироцин	109
Глава 5. Выбор антибактериальных препаратов при различных инфекциях	112
Инфекции кожи и мягких тканей	112
Импетиго	112
Гидраденит	113
Рожистое воспаление	113
Угри инфицированные	114
Фолликулит	115
Фурункул, карбункул	115
Болезнь «кошачьих царапин»	116
Диабетическая язва стопы	116
Инфекция после укусов человека и животных	117
Инфекция после укуса человека	118
Инфекция после укуса кошки	118
Инфекция после укуса собаки	118
Инфекция после укуса крысы	119
Инфекция после укуса свиньи	119
Инфекция после укуса змеи	119
Лимфангит	120
Лимфаденит	120
Мастит	121
Паронихия	121
Пиомиозит	122
Послеоперационные раневые инфекции	122

Пролежни	123
Целлюлит	123
Эризипелоид	124
Эритразма	125
Инфекционный мионекроз (газовая гангрена)	125
Некротизирующий фасциит и синергидная гангрена	126
Инфекции костей и суставов	127
Артрит инфекционный	127
Бурсит	128
Инфекция протезированных суставов	129
Остеомиелит	129
Тендовагинит гнойный	131
Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов	131
Наружный отит	131
Острый средний отит	133
Хронический средний отит	134
Риносинусит	135
Нозокомальный риносинусит	138
Тонзиллит/фарингит	138
Эпиглоттит	140
Инфекции нижних дыхательных путей	141
Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)	141
Пневмония	144
Абсцесс легкого	149
Эмпиема плевры	150
Инфекции нижних дыхательных путей у детей	151
Инфекции желудочно-кишечного тракта	152
Острая диарея	152
«Водянистая» диарея	153
«Кровянистая» диарея (дизентериеподобный синдром)	154
«Диарея путешественников»	155
Интраабдоминальные инфекции	157
Холангит	160
Абсцесс печени	160
Дивертикулит	161
Инфицированный панкреонекроз / абсцесс	161
Абсцесс селезенки	161
Распространенный перитонит / абсцесс	161

Послеоперационный перитонит / нозокомиальный	162
Инфекции мочевых путей	162
Классификация	162
Основные возбудители	163
Острый неосложненный цистит	163
Острый осложненный цистит	164
Пиелонефрит	164
Апостематозный пиелонефрит, абсцесс почки	165
Особенности лечения инфекций мочевых путей при беременности	165
Бессимптомная бактериурия, острый цистит	165
Пиелонефрит	166
Особенности лечения инфекций мочевых путей у детей	166
Инфекции репродуктивных органов у мужчин	167
Бактериальный простатит	168
Острый бактериальный простатит (тип I по классификации NIDDK/NIH)	168
Хронический бактериальный простатит (тип II по классификации NIDDK/NIH)	168
Эпидидимит, орхит, орхоэпидидимит	169
Инфекции, передаваемые половым путем	169
Сифилис	169
Первичный сифилис	170
Вторичный и ранний скрытый сифилис	171
Висцеральный сифилис	171
Третичный и поздний скрытый сифилис	171
Нейросифилис	172
Врожденный сифилис	172
Гонорея	172
Неосложненная гонорея нижних отделов уrogenитального тракта	172
Гонорея с осложнениями, гонорея верхних отделов уrogenитального тракта, диссеминированная	173
гонококковая инфекция у взрослых	173
Гонококковый фарингит	173
Гонококковый конъюнктивит	174
Гонококковая инфекция у новорожденных	174
Гонококковая инфекция у детей	174
Мягкий шанкр	175

Венерическая лимфогранулема	175
Паховая гранулема (Донованоз)	175
Уrogenитальный хламидиоз	176
Уrogenитальный хламидиоз у взрослых	176
Уrogenитальный хламидиоз у детей	176
Уrogenитальный хламидиоз при беременности	176
Уrogenитальный трихомониаз	177
Инфекции в акушерстве и гинекологии	177
Воспалительные заболевания органов малого таза	178
Послеродовый эндометрит	180
Инфекционные осложнения абортa	182
Инфекционные вульвовагиниты	182
Бактериальный вагиноз	183
Инфекции центральной нервной системы	184
Бактериальный менингит	184
Инфекции ЦНС у пациентов с ликворными шунтами	190
Абсцесс головного мозга	192
Субдуральная эмпиема	193
Эпидуральный абсцесс	194
Инфекционный эндокардит	194
Сепсис	200
Глава 6. Профилактическое применение антибактериальных препаратов	205
Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии	205
Факторы риска	206
Цели и задачи антибиотикопрофилактики	206
Принципы антибиотикопрофилактики	207
Критерии выбора АБП и режимы их введения при различных оперативных вмешательствах	207
Профилактика инфекционного эндокардита	212
Вмешательства, при которых показана профилактика инфекционного эндокардита	212
Режимы профилактики	213
Другие области антибактериальной химиопрофилактики	214
Приложение 1	218
Приложение 2	221
Список литературы	226

Глава 4

Характеристика отдельных групп антибактериальных препаратов

β-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

К β-лактамным антибиотикам (β-лактамам), общим элементом химической структуры которых является четырехчленное β-лактамное кольцо, относят пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Наличие β-лактамного кольца обуславливает одинаковый механизм действия, бактерицидный эффект и развитие в некоторых случаях перекрестной аллергии. β-лактамы составляют основу современного антибактериального воздействия, так как занимают ведущие позиции в лечении большинства инфекций.

Пенициллины

Пенициллины — самые первые АБП, разработанные на основе активных веществ, продуцируемых микроорганизмами. Первый из пенициллинов — бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пени-

циллин) — применяется в клинической практике с начала 1940-х годов.

Группа пенициллинов включает более десятка препаратов, которые, обладая рядом общих свойств, отличаются по происхождению, особенностям химической структуры, антимикробной активности и фармакокинетики. К природным пенициллинам относятся бензилпенициллин (в виде различных солей) и феноксиметилпенициллин. Все другие представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации 6-аминопенициллановой кислоты, которая является основой молекулы всех пенициллинов.

Классификация пенициллинов

- Природные.
 - Бензилпенициллин (пенициллин).
 - Бензилпенициллин прокаин.
 - Бензатина бензилпенициллин.
 - Феноксиметилпенициллин.
- Полусинтетические.
 - Изоксазолилпенициллины (антистафилококковые).
 - Оксациллин.
 - Аминопенициллины.
 - Ампициллин.
 - Амоксициллин.
 - Карбоксипенициллины.
 - Карбенициллин.
 - Тикарциллин.
 - Уреидопенициллин.
 - Азлоциллин.
 - Пиперациллин®.
 - Ингибиторозащищенные пенициллины.
 - Амоксициллин / клавулановая кислота.
 - Амоксициллин / сульбактам.
 - Ампициллин / сульбактам.
 - Тикарциллин / клавулановая кислота.
 - Пиперациллин / тазобактам®.

Механизм действия

Пенициллины (и все другие β-лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишенью их действия служат пенициллиносвязывающие

белки (ПСБ), выполняющие роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана — основного компонента клеточной стенки бактерий. Блокирование образования пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, обусловленной продукцией особых ферментов — β -лактамаз, разрушающих β -лактамы, были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов — так называемые ингибиторы β -лактамаз — клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. На их основе создана группа ингибиторозащищенных β -лактамов.

Спектр активности

Природные пенициллины активны преимущественно в отношении грамположительных бактерий — *Streptococcus* spp. (включая БГСА и пневмококки), *Enterococcus faecalis*, *Bacillus* spp., листерий, эризипелотрикса, большинства коринебактерий (включая *Corynebacterium diphtheriae*), спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*). Среди грамотрицательных бактерий чувствительны *Neisseria* spp., *Pasteurella multocida* и *Haemophilus ducreyi*. Среди анаэробов — актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.

Приобретенная резистентность чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией β -лактамаз (частота распространения >90%) или появлением дополнительного ПСБ. Отмечают высокую частоту устойчивости среди гонококков (более 70%), связанную с модификацией ПСБ. Растет резистентность пневмококков (*Streptococcus pneumoniae*), также обусловленная мутациями в генах ПСБ, достигая в отдельных регионах мира 56%. Довольно часто ее ассоциируют с резистентностью к другим антибиотикам (макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу). Как показало многолетнее многоцентровое эпидемиологическое исследование ПеГАС, организованное и проведенное НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному раз-

витию, проблема пенициллинорезистентности пневмококков для России пока не угрожающая: уровень резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* остается стабильным и не превышает 10%.

Основной представитель изоксазолилпенициллинов оксациллин близок к природным пенициллинам, но уступает им по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов. Главное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым β -лактамазам, благодаря чему он активен против большинства внебольничных штаммов стафилококков (включая пенициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* — PRSA). Однако оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой β -лактамаз, а с появлением атипичных ПСБ, — так называемые метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE).

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет некоторых грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* — *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis*. Преимущество аминопенициллинов перед природными отмечается в отношении *Haemophilus* spp. (особенно *H. influenzae*), *E. faecalis* и листерий. Важное клиническое значение имеет действие амоксициллина на *Helicobacter pylori*.

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а также анаэробов группы *B. fragilis*, которые синтезируют хромосомные β -лактамазы класса А. Кроме того, они активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией β -лактамаз: PRSA, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*.

Карбоксипенициллины менее активны в отношении грамположительных бактерий. Изначально к ним были чувствительны многие представители *Enterobacteriaceae*, а также синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), однако к настоящему времени эти АБП утратили клиническое значение ввиду широкого распространения β -лактамаз, к которым они высоко чувствительны.

Тикарциллин / клавулановая кислота имеет более широкий спектр за счет действия на *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *C. diversus*, *B. fragilis*. К нему реже отмечают резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков. С клинической точки зрения важна достаточно высокая активность этого препарата в отношении *Stenotrophomonas*

maltophilia, в последнее время сравнительно часто вызывающих нозокомиальные инфекции (преимущественно в отделениях реанимации и интенсивной терапии). Однако присутствие ингибитора β-лактамаз не обеспечивает активность в отношении грамотрицательной флоры, вырабатывающей хромосомные β-лактамазы класса С или характеризующихся высоким уровнем продукции ферментов класса А.

Уреидопенициллины по действию на грамположительную флору почти не уступают природным и аминокпенициллинам. Они высокоактивны практически против всех важнейших грамположительных бактерий — *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, некоторых других неферментирующих микроорганизмов. Однако их самостоятельное клиническое значение невелико в связи с чувствительностью к разрушению большинством β-лактамаз. Этот недостаток существенно компенсирован у пиперациллин / тазобактама[®], обладающего наиболее широким спектром (включающим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, подобно другим ингибиторозащищенным пенициллинам, пиперациллин / тазобактам[®] (препарат в настоящее время не зарегистрирован в РФ) не действует на штаммы, вырабатывающие β-лактамазы класса С или являющиеся гиперпродуцентами ферментов класса А.

Фармакокинетика

Бензилпенициллин, карбокси- и уреидопенициллины лабильны к действию соляной кислоты желудочного сока, поэтому их применяют только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминокпенициллины более кислотоустойчивы, могут быть назначены внутрь. В желудочно-кишечном тракте лучше других всасывается амоксициллин, причем наиболее высокую биодоступность (93%) имеют специальные растворимые лекарственные формы (солютаб). Биодоступность феноксиметилпенициллина — 40–60%, ампициллина — 35–40%, оксациллина — 25–30%, причем пища существенно уменьшает биодоступность двух последних (табл. 1). Биодоступность ингибитора β-лактамаз клавуланата — 75%, под влиянием пищи несколько увеличивается.

Бензилпенициллин прокаин и бензатина бензилпенициллин вводят только внутримышечно. Медленно всасываясь, они создают более низкие, по сравнению с калиевой и натриевой солями бензилпенициллина, концентрации в крови. Оказывают пролонгированное действие

Таблица 1. Фармакокинетические свойства пенициллинов (По Craig W.A., 1998; Kendlr J.S., Hartman B.J., 1999; Chambers H.F., 2000)

Препарат	Биодоступность в ЖКТ, %	Пища снижает всасывание	Связывание с белками, %	Экскреция	T1/2, ч	
					Нормальная функция почек	Клиренс креатинина < 10 мл/мин
Бензилпенициллин	20	Да	55	почки	0,5	10
Феноксиметилпенициллин	60	Нет	80	почки	1	4
Оксациллин	30	Да	93	почки, печень	0,5	1
Ампициллин	40	Да	17	почки	1	8
Амоксициллин	75–93	Нет	17	почки	1	8
Карбенициллин	–	–	47	почки	1,1	15
Тикарциллин	–	–	50	почки	1,2	15
Азлоциллин	–	–	20	почки, печень	0,8	4
Пиперациллин [®]	–	–	50	почки, печень	1,3	4

Примечание. T1/2 — период полувыведения.

(их объединяют термином «депо-пенициллины»). Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18–24 ч, бензатина бензилпенициллин — до 2–4 нед.

При лечении пенициллинами создается их высокая концентрация в легких, почках, слизистой кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. В небольших количествах они проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьеры, в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается. Распределение ингибиторов β-лактамаз в целом аналогично таковому пенициллинов.

В печени частично метаболизируются оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Среди ингибиторов β-лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50%), в меньшей степени — сульбактам (около 25%), еще слабее — тазобактам[®].

Большинство пенициллинов экскретируются почками. Их период полувыведения в норме колеблется около 1 ч (кроме депо-пенициллинов), значительно возрастая при почечной недостаточности.

Оксациллин и уреидопенициллины выводятся почками и через билиарную систему. Период их полувыведения в меньшей степени изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Показания к применению

Бензилпенициллин — препарат выбора при стрептококковых инфекциях (тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, инфекции мягких тканей), сифилисе, газовой гангрене, столбняке, актиномикозе, сибирской язве, лептоспирозе, клещевом боррелиозе. Его используют при среднетяжелом течении внебольничной пневмонии, при менингите у детей старше 2 лет и взрослых, при раневой инфекции после укусов кошек и собак (но не человека!). В сочетании с гентамицином или стрептомицином — в качестве эмпирического лечения инфекционного эндокардита.

Депо-пенициллины применяют для лечения тонзиллофарингита и сифилиса (кроме нейросифилиса), для профилактики рожи, скарлатины и ревматизма, феноксиметилпенициллин — для лечения тонзиллофарингита, рожи, при профилактике ревматизма, пневмококковых инфекций после спленэктомии.

Оксациллин используют при подтвержденных или предполагаемых стафилококковых инфекциях кожи, мягких тканей, костей, суставов, внебольничной пневмонии, инфекционном эндокардите, менингите, сепсисе (при доказательстве чувствительности или незначительном риске метициллинорезистентности). Ввиду низкой биодоступности при приеме внутрь, при тяжелых инфекциях его следует применять парентерально.

Показания для применения аминопенициллинов и ингибиторозащищенных аминопенициллинов во многом совпадают. Назначение аминопенициллинов более обоснованно при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных — при более тяжелых или рецидивирующих формах, при наличии данных о высокой распространенности β-лактамазопродуцирующих микроорганизмов. Ампициллин в большинстве случаев (кроме кишечных инфекций) следует применять парентерально. Внутрь целесообразно использовать амоксициллин, амоксициллин / клавулановую кислоту или амоксициллин / сульбактам.

Аминопенициллины и их ингибиторозащищенные производные применяют при инфекциях верхних дыхательных путей — остром среднем отите, риносинусите нижних дыхательных путей — обостре-

нии ХОБЛ, внебольничной пневмонии, внебольничных инфекциях мочевых путей — остром цистите, пиелонефрите; для профилактики инфекционного эндокардита.

Ампициллин используют при менингите, инфекционном эндокардите (в сочетании с гентамицином или стрептомицином), кишечных инфекциях (шигеллез, сальмонеллез), амоксициллин — для эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе тройной или «квадро»-схемы).

Дополнительные показания для ингибиторозащищенных пенициллинов — инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции, периоперационная антибиотикопрофилактика.

Ингибиторозащищенные карбокси- и уреидопенициллины применяют при тяжелых, преимущественно нозокомиальных, инфекциях различной локализации, вызванных полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой: инфекциях нижних дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры); инфекциях мочевых путей; интраабдоминальных инфекциях; инфекциях органов малого таза, кожи, мягких тканей, костей, суставов, а также при сепсисе.

Режимы дозирования пенициллинов приведены в табл. 2.

Таблица 2. Режимы дозирования пенициллинов

Препарат	Взрослые	Дети
Бензилпенициллин (калиевая и натриевая соль)	4–12 млн ЕД/сут в 4–6 введений; при тонзиллофарингите — 500 тыс ЕД каждые 8–12 ч в течение 10 дней; при менингите и эндокардите — 18–24 млн ЕД/сут в 6 введений	50–100 тыс. ЕД/кг в сутки в 4 введения; при тонзиллофарингите — 25–50 тыс. ЕД/кг в сутки в 2 введения в течение 10 дней; при менингите — 300–400 тыс. ЕД/кг в сутки в 6 введений
Бензилпенициллин прокаин	600 тыс.–1,2 млн ЕД/сут в 1–2 введения	50–100 тыс. ЕД/кг в сутки в 1–2 введения
Бензатина бензилпенициллин	1,2–2,4 млн ЕД однократно; при сифилисе — 2,4 млн ЕД/сут каждые 5–7 дней (2–3 инъекции); для профилактики ревматизма и рецидивирующей рожи — 1,2–2,4 млн ЕД 1 раз в месяц	1,2 млн ЕД однократно; для профилактики ревматизма — 600 тыс.–1,2 млн ЕД 1 раз в месяц
Феноксиметилпенициллин	0,25–0,5 г каждые 6 ч; при тонзиллофарингите — 0,25 г каждые 8–12 ч в течение 10 дней; для профилактики ревматизма — 0,25 г каждые 12 ч	30–40 мг/кг в сутки в 4 приема; при тонзиллофарингите — 0,125–0,25 г каждые 8–12 ч в течение 10 дней

Заболевания центральной нервной системы

Применять с осторожностью ввиду нейротоксичности, у пациентов с органическими заболеваниями центральной нервной системы возрастает риск судорог и эпилептических припадков.

Нарушения кроветворения

Применять с осторожностью, так как возрастает риск лейкопении и нейтропении.

НИТРОФУРАНЫ

К классу нитрофуранов относятся нитрофурантоин, фуразидин, нифуроксазид, фуразолидон и нифурател. По уровню антимикробной активности они уступают большинству антибиотиков, но могут действовать на некоторые антибиотикорезистентные штаммы. Различия их клинического применения определяются особенностями фармакокинетики отдельных препаратов. Как правило, нитрофураны служат препаратами резерва.

Механизм действия

Акцептируя кислород, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект.

Спектр активности

К нитрофуранам чувствительны многие грамотрицательные (*E. coli*, *K. pneumoniae* сальмонеллы, шигеллы и др.) и грамположительные (стрептококки, стафилококки, энтерококки) аэробные бактерии. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

Устойчивы *P. aeruginosa*, большинство штаммов *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Acinetobacter* spp.

Фармакокинетика

Нитрофураны хорошо и быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте (кроме нифуроксазида). Не создают высоких концен-

траций в крови и тканях (в том числе в паренхиме почек), поскольку быстро выводятся из организма. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч. Нитрофурантоин и фуразидин накапливаются в моче в высоких концентрациях, фуразолидон — только 5% от принятой дозы, так как в значительной степени метаболизируется. Частично экскретируются с желчью и достигают высоких концентраций в просвете кишечника. При почечной недостаточности выведение существенно замедляется. Нифуроксазид не всасывается в кишечнике и полностью выводится со стулом.

Показания к применению

Нитрофурантоин и фуразидин применяют для лечения инфекций нижних отделов мочевых путей (острый цистит, супрессивное лечение хронических инфекций), для профилактики инфекционных осложнений при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации мочевого пузыря. Нифуроксазид и нифурател — при инфекциях ЖКТ (острая инфекционная диарея, энтероколит). Фуразолидон и нифурател — при лямблиозе и трихомониазе (уступают по активности нитроимидазолам).

Дозирование нитрофуранов представлено в табл. 17.

Таблица 17. Режимы дозирования нитрофуранов

Препарат	Взрослые	Дети
Нитрофурантоин	0,05–0,1 г каждые 6 ч; для длительного супрессивного лечения — 0,05–0,1 г/сут	5–7 мг/кг в сутки в 4 приема
Нифурател	0,2–0,4 г каждые 8–12 ч	10–20 мг/кг в сутки в 2–3 приема
Нифуроксазид	0,2 г каждые 6 ч	≤2,5 лет — 0,1 г каждые 8–12 ч; >2,5 лет — 0,2 г каждые 8 ч
Фуразолидон	0,1 г каждые 6 ч	6–7 мг/кг в сутки в 4 приема
Фуразидин	0,1–0,2 г каждые 6–8 ч	7,5 мг/кг в сутки в 2–3 приема

Противопоказания

Гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность (нитрофурантоин разрешен во II триместре), кормление грудью, период новорожденности.

Нитрофурантоин и фуразидин противопоказаны при почечной недостаточности, а фуразолидон — при тяжелой патологии печени.

Нежелательные реакции

Отмечают довольно часто. Возможны симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), печени (транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит), проявления гематотоксичности (лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия), нейротоксичности (головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полиневропатии), аллергические реакции.

Нитрофурантоин вызывает легочные реакции: пневмонит, бронхоспазм, кашель, боль в грудной клетке.

Лекарственные взаимодействия

Хинолоны ослабляют эффект нитрофурантоина и фуразидина. При сочетании нитрофуранов с хлорамфениколом увеличивается риск угнетения кроветворения. При сочетании фуразолидона, умеренно ингибирующего моноаминоксидазу, с другими ингибиторами этого фермента, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами возникает риск гипертонического криза. При приеме алкоголя на фоне лечения фуразолидоном возможна дисульфирамоподобная реакция.

Применение в особых ситуациях

Беременность

Применение нитрофурантоина возможно только во II триместре. Другие нитрофураны противопоказаны.

Педиатрия

Нельзя применять новорожденным в связи с незрелостью ферментных систем, что сопряжено с риском гемолитической анемии.

Герiatrics

У пожилых людей возрастает риск развития пневмонита и периферических полиневропатий. Следует применять с осторожностью в связи с возможными изменениями функций почек. Может потребоваться уменьшение дозы.

Нарушение функций почек

Нитрофурантоин и фуразидин противопоказаны при почечной недостаточности, так как в этом случае они не создают терапевтических концентраций в моче, кумулируют и могут оказать токсическое действие.

Нарушение функций печени

Возрастает риск гепатотоксичности. Необходимо применять с осторожностью.

Другие сопутствующие заболевания

Риск периферических полиневропатий повышается при анемии, сахарном диабете, нарушениях электролитного баланса, гиповитаминозах В. Для профилактики следует назначать витамины группы В.

НИТРОКСОЛИН

Нитроксолин является производным 8-оксихинолина. В связи с особенностями фармакокинетики применяют только при инфекциях мочевыводящих путей.

Механизм и спектр действия

Обладает бактериостатическим эффектом за счет нарушения синтеза бактериальной ДНК. Уменьшает адгезию *E. coli* к эпителию мочевых путей и поверхности мочевых катетеров. Обладает активностью против *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp.), *Mycoplasma* spp. и грибов *Candida*.

Фармакокинетика

Нитроксолин хорошо и быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Высокие концентрации создаются только в моче, определяются в ней через 1 ч после приема и сохраняются до 24 ч. T_{1/2} варьирует, в среднем составляя 2,6 ч.

Показания к применению

Используют для лечения и профилактики острого неосложненного цистита (в качестве препарата резерва). Назначают внутрь взрослым в дозе 0,1–0,2 г каждые 6 ч за 1 час до еды, детям старше 1 месяца — по 5–8 мг/кг в сутки в 2–3 приема.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания периферической нервной системы, зрительного нерва, тяжелые заболевания печени, почечная недостаточность, беременность, кормление грудью. Нельзя применять недоношенным и новорожденным детям.

ции возбудителя лечение либо продолжают, либо изменяют с учетом этиологии и особенностей антибиотикорезистентности.

Эпидуральный абсцесс

Эпидуральный абсцесс — инфекционный процесс, развивающийся между костями черепа и наружным листком твердой мозговой оболочки, может сопровождаться остеомиелитом. Вследствие того что возбудитель легко проникает через твердую мозговую оболочку вдоль эмиссарных вен, эпидуральному абсцессу часто сопутствует субдуральная эмпиема.

Основные возбудители

Наиболее частой причиной возникновения эпидурального абсцесса являются синусит, мастоидит или трепанация черепа. Этиология сходна с таковой при субдуральной эмпиеме.

Выбор антибактериального препарата

Как при абсцессе головного мозга.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Инфекционный эндокардит — заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде (реже — на эндотелии аорты и крупных артерий) или внутрисердечных инородных телах (искусственных клапанах, головках пейсмейкера), ведущее к нарушению функции и деструкции клапанного аппарата. Заболевание сопровождается эмболическим, тромбгеморрагическим, иммунокомплексным поражением внутренних органов и без лечения приводит к смерти.

Классификация

В зависимости от основных возбудителей и связанных с этим особенностей антибактериального лечения эндокардиты подразделяют на следующие основные категории:

- эндокардит естественных клапанов;
- эндокардит у наркоманов, использующих внутривенный путь введения наркотических веществ;

- эндокардит искусственных (протезированных) клапанов:
- ранний (развивающийся в течение 60 дней после операции) — чаще вследствие контаминации клапанов или в результате периперационной бактериемии;
- поздний (развивающийся более чем через 2 мес после операции) — может иметь одинаковый патогенез с ранним эндокардитом, но более продолжительный инкубационный период; может также развиваться в результате транзиторной бактериемии.

В зависимости от характера течения заболевания выделяют острый и подострый эндокардит. Однако наиболее существенно подразделение по бактериальной этиологии, так как это определяет выбор АБП и продолжительность лечения.

Основные возбудители

Большинство (до 80%) случаев эндокардита вызывают стрептококки (прежде всего зеленящие) и стафилококки (*S. aureus*). Реже встречается эндокардит, вызванный энтерококками, грамотрицательными бактериями группы НАСЕК (*Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinimycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), *Bartonella* spp., *Listeria* spp., *P. aeruginosa* и другими возбудителями.

Выбор антибактериального препарата

Острый эндокардит нуждается в немедленной антибиотикотерапии, в то время как лечение подострого эндокардита может быть отсрочено на 24–48 ч, пока проводится диагностическое обследование. Необходимость безотлагательного лечения острого эндокардита обусловлена тем, что один из наиболее вероятных возбудителей — *S. aureus*, который может вызывать токсический шок, септические метастазы и быстрое разрушение сердечных клапанов. До первого введения антибиотиков необходимо провести забор крови для микробиологической диагностики.

Подострый эндокардит обычно вызывается микроорганизмами, отличающимися низкой вирулентностью, и достаточно редко сопровождается развитием сепсиса или шока. Некоторая отсрочка начала лечения дает возможность в течение 1–2 сут получить предварительные данные микробиологического исследования крови и проводить этиотропное лечение. Тем не менее недопустимо откладывать начало применения АБП более чем на 48 ч.

Для излечения инфекционного эндокардита необходимо добиться эрадикации микроорганизмов из вегетаций, что возможно только при соблюдении следующих основных положений:

- использовать АБП, активные в отношении потенциальных и установленных возбудителей;
- применять бактерицидные АБП, так как в вегетациях микроорганизмы находятся в состоянии низкой метаболической активности;
- использовать синергидные комбинации АБП;
- вводить АБП парентерально для получения более высоких и предсказуемых сывороточных концентраций;
- антибактериальное лечение должно быть длительным для обеспечения стерилизации вегетаций клапанов.

До получения результатов микробиологического исследования крови эмпирическое антимикробное лечение инфекционного эндокардита должно быть направлено против основных возбудителей с учетом индивидуальных особенностей пациента (табл. 32).

Таблица 32. Эмпирическое лечение инфекционного эндокардита

Вид эндокардита	Режимы дозирования	Курс, нед	Примечания
Подострый эндокардит	Бензилпенициллин 3–4 млн ЕД внутривенно каждые 4 ч или	4	–
	Ампициллин 2 г внутривенно каждые 4 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4 2	–
	Цефтриаксон 2 г внутривенно или внутримышечно каждые 24 ч	4	–
	Цефтриаксон 2 г внутривенно или внутримышечно каждые 24 ч	2	–
	+ нетилмицин 4 мг/кг внутривенно каждые 24 ч или	2	–
	Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	2	–
Острый эндокардит	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 2	При аллергии на β-лактамы
	Оксациллин 2 г внутривенно каждые 4 ч или Цефазолин 2 г внутривенно каждые 8 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 2	Применение цефазолина возможно у пациентов с не IgE-опосредованной аллергией на пенициллины (макулопапулезная экзантема и др.)

Окончание таблицы 32

Вид эндокардита	Режимы дозирования	Курс, нед	Примечания
	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 2	При аллергии на β-лактамы
Эндокардит у «внутривенных наркоманов»	Оксациллин 2 г внутривенно каждые 4 ч или Цефазолин 2 г внутривенно каждые 8 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 4–6 2	Применение цефазолина возможно у пациентов с не IgE-опосредованной аллергией на пенициллины (макулопапулезная экзантема и др.)
	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 2	При аллергии на β-лактамы
Эндокардит искусственных клапанов	Оксациллин 2 г внутривенно каждые 4 ч или Цефазолин 2 г внутривенно каждые 8 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения + Рифампицин 0,3 г внутрь каждые 12 ч	6–8 6–8 2 6–8	Ванкомицин (15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч) — при аллергии на β-лактамы и высоком риске MRSA

При остром эндокардите препаратами выбора являются антистафилококковые антибиотики.

Наиболее частыми возбудителями подострого эндокардита являются зеленящие стрептококки (*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. mutans* и др.) и *S. bovis*. Поэтому при этой форме эндокардита нативных клапанов лечение должно быть ориентировано на стрептококки. При ее неэффективности следует думать о других возбудителях, прежде всего об энтерококках.

У «внутривенных наркоманов» антибиотикотерапия должна включать препараты, активные в отношении *S. aureus* (причем во многих регионах у наркоманов отмечают высокую частоту MRSA) и грамотрицательных бактерий.

При эндокардите искусственных клапанов препаратами выбора служат ванкомицин и гентамицин, в связи с высокой распространенностью MRSE.

После получения результатов микробиологического исследования крови необходимо скорректировать лечение. При отрицательных культурах крови следует продолжить проводимое воздействие, если оно было эффективным. Рекомендуемые комбинации АБП, дозы, кратность и длительность их введения в зависимости от этиологии эндокардитов приведены в табл. 33.

Таблица 33. Антибактериальное лечение эндокардита установленной этиологии

Возбудители	Группа пациентов	Режим дозирования	Курс, недели	Примечания
Зеленящие стрептококки и <i>S. bovis</i> с МПК пенициллина $\leq 0,1$ мг/л	Пациенты ≤ 65 лет, нормальное функционирование почек	Бензилпенициллин 2–3 млн ЕД в сутки внутривенно каждые 4 ч + Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно в 2–3 введения	4–6 2	–
		См. выше + хороший ответ на терапию + нет осложнений	2–4	Возможность перевода на амбулаторное лечение через 7 дней лечения в стационаре
	Пациенты ≥ 65 лет и/или нарушение функции почек и/или аллергия на пенициллины	Бензилпенициллин с адаптацией дозы в соответствии с функцией почек или Цефтриаксон внутривенно 2 г каждые 24 ч	4	Цефтриаксон при подозрении на аллергию на пенициллины
		Аллергия на пенициллины и цефалоспорины	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч	4
Зеленящие стрептококки и <i>S. bovis</i> с МПК пенициллина 0,1–0,5 мг/мл	–	Бензилпенициллин 3–4 млн ЕД в сутки внутривенно каждые 4 ч или Цефтриаксон 2 г внутривенно или внутримышечно каждые 24 ч	4 4	При аллергии на пенициллин — ванкомицин (см. выше)
		+ Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения или Тобрамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения или Нетилмицин 4 мг/кг внутривенно каждые 24 ч	2 2 2	
		Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч	4	Монотерапия
		–	–	–

Продолжение таблицы 33

Возбудители	Группа пациентов	Режим дозирования	Курс, недели	Примечания
Зеленящие стрептококки и <i>S. bovis</i> с МПК $> 0,5$ мг/л или энтерококки	–	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч + Гентамицин 3–5 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	6 2	При выделении энтерококков, резистентных к ванкомицину, препаратом выбора может быть линезолид
		Метициллино-чувствительные стафилококки	–	Оксациллин 2 г внутривенно каждые 4 ч или Цефазолин 2 г внутривенно каждые 8 ч \pm Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения
–	–	Ванкомицин 15 мг/кг внутривенно каждые 12 ч \pm Гентамицин 3 мг/кг в сутки внутривенно или внутримышечно в 2–3 введения	4–6 2	Пациентам с аллергией на β -лактамы. При наличии метастатических или внутрисердечных абсцессов (или других осложнений) лечение следует продолжить до 6 нед или больше. Ванкомицин уступает β -лактамам при лечении стафилококковых эндокардитов (более медленное бактерицидное действие и худшее проникновение в вегетации).