

**Е.В. Слободенюк, С.В. Дьяченко**

**Клиническая фармакология  
лекарственных средств используемых для лечения инфекцион-  
ных заболеваний.**

**Учебно-методическое пособие**  
*для студентов лечебного, педиатрического, фармацевтического,  
стоматологического факультетов и факультета высшего сестрин-  
ского образования.*

**Хабаровск 2010**

УДК 615.03:616.9-08 (075.8)

ББК 52.81:51.901.1 я73

С 48

**Рецензенты:**

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета  
**Петров Владимир Иванович**

Исполнительный директор Общероссийской Ассоциации врачей общей (семейной) практики, д.м.н., проф. кафедры семейной медицины Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова  
**Житникова Лариса Михайловна**

Слободенюк Е.В., Дьяченко С.В. Клиническая фармакология лекарственных средств используемых для лечения инфекционных заболеваний. Учебное пособие. Изд. центр ГОУ ВПО ДВГМУ, 2010. 295 с.

**Сведения о авторах:**

*Слободенюк Е.В.* - д.б.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Дальневосточного государственного медицинского университета.

*Дьяченко С.В.* – д.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Дальневосточного государственного медицинского университета.

Представленное пособие «Клиническая фармакология лекарственных средств используемых для лечения инфекционных заболеваний» отражает современные знания по клинической фармакологии антибактериальных, противогрибковых, противовирусных лекарственных препаратов. В пособии подробно освещены вопросы: классификации, фармакодинамики, фармакокинетики, взаимодействия, нежелательных побочных реакций, режимы дозирования данных групп лекарственных средств.

Пособие рекомендовано для студентов медицинских ВУЗов (лечебного, педиатрического, фармацевтического, стоматологического и высшего сестринского факультетов) выпускников медицинских вузов.

©	Е.В. Слободенюк
©	С.В. Дьяченко
©	ГОУ ВПО ДВГМУ

## Список сокращений

### Общие сокращения:

АД - артериальное давление  
БЛРС - б-лактамазы расширенного спектра  
ВДП - верхние дыхательные пути  
в/в - внутривенно  
в/м - внутримышечно  
вн - внутрь  
г - граммы  
ГОБ - гематоофтальмический барьер  
ГЭБ - гематоэнцефалический барьер  
ЖВП- желчевыводящие пути  
ЖКТ- желудочно-кишечный тракт  
ЕД - единица действия  
ЛС - лекарственное средство  
ЛПУ- лечебно-профилактическое учреждение  
МВП - мочевыводящие пути  
МЕ - международная единица  
мес - месяцы  
мин - минуты  
НДП - нижние дыхательные пути  
нед - недели  
ОРВИ – Острые респираторные вирусные инфекции  
ПАБК - парааминобензойная кислота  
п/к - подкожно  
р-р - раствор  
ЦНС - центральная нервная система  
ч - часы  
T1/2 - период полувыведения

### Микроорганизмы:

БГСА - б-гемолитический стрептококк группы А (S.pyogenes)  
A.actinomycetemcomitans - Actinobacillus actinomycetemcomitans  
B.fragilis - Bacteroides fragilis  
B.pertussis - Bordetella pertussis  
C.albicans - Candida albicans  
C.difficile - Clostridium difficile  
C.glabrata - Candida glabrata  
C.jejuni - Campylobacter jejuni  
C.krusei - Candida krusei  
C.perfringens - Clostridium perfringens  
C.pneumoniae - Chlamydia pneumoniae  
C.trachomatis - Chlamydia trachomatis  
C.tropicalis - Candida tropicalis  
E.coli - Escherichia coli  
E.floccosum - Epidermophyton floccosum  
G.vaginalis - Gardnerella vaginalis  
H.influenzae - Haemophilus influenzae  
H.pylori - Helicobacter pylori  
H.simplex - Herpes simplex  
H.zoster - Herpes zoster  
K.pneumoniae - Klebsiella pneumoniae  
L.pneumophila - Legionella pneumophila  
M.avium - Mycobacterium avium  
M.canis - Microsporum canis  
M.catarrhalis - Moraxella catarrhalis  
M.tuberculosis - Mycobacterium tuberculosis  
MRSA - метициллинорезистентный S.aureus  
N.gonorrhoeae - Neisseria gonorrhoeae  
N.meningitidis - Neisseria meningitidis  
P.aeruginosa - Pseudomonas aeruginosa  
P.carinii - Pneumocystis carinii  
P.mirabilis - Proteus mirabilis  
P.niger - Peptococcus niger  
PRSA - пенициллинорезистентный S.aureus  
S.aureus - Staphylococcus aureus  
S.epidermidis - Staphylococcus epidermidis  
S.haemolyticus - Staphylococcus haemolyticus  
S.pneumoniae - Streptococcus pneumoniae  
S.pyogenes - Streptococcus pyogenes  
S.typhi - Salmonella typhi  
T.gondii - Toxoplasma gondii  
T.pallidum - Treponema pallidum  
U.urealyticum - Ureaplasma urealyticum

## Содержание

	Стр.
Введение	5
Глава I	Антимикробная терапия, проблемы и перспективы. 6
1.1.	Классификация возбудителей инфекций, их этиологическое значение. 6
1.2.	Современные методы определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. 16
1.3.	Общие принципы и задачи антимикробной терапии. 22
Глава II	Клиническая фармакология $\beta$ -лактамным антимикробных средств. 38
2.1	Природные пенициллины. 40
2.2	Пролонгированные препараты пенициллина. 44
2.3	Антистафилококковые пенициллины. 46
2.4	Пенициллины с расширенным спектром активности. 47
2.5	Антисинегнойные пенициллины. 51
2.6	Комбинированные пенициллины. 53
2.7	Цефалоспорины. 62
2.8	Карбапенемы. 78
Глава III	Клиническая фармакология аминогликозидных антибиотиков. 85
Глава IV	Клиническая фармакология антибактериальных препаратов группы хинолонов. 102
Глава V	Клиническая фармакология макролидных антибактериальных средств. 122
Глава VI	Клиническая фармакология группы линкозамидов. 139
Глава VII	Клиническая фармакология тетрациклинов, гликопептидов, липопептидных антибиотиков, оксазолидинонов и полимиксинов. 143
Глава VIII	Клиническая фармакология амфениколов, тритерпеновых антибиотиков и фузидиевой кислоты и фосфомицина. 174
Глава IX	Клиническая фармакология производных 5-нитроимидазола. 189
Глава X	Клиническая фармакология нитрофуранов. 196
Глава XI	Клиническая фармакология сульфаниламидных препаратов. 201
Глава XII	Клиническая фармакология противогрибковых химиопрепаратов. 210
Глава XIII	Клиническая фармакология противовирусных средств. 254
Тестовые задания	287
Список литературы	293

## **Введение**

В настоящее время на лекарственный рынок России, в связи с прекращением централизованных поставок и появлением большого числа частных поставщиков, проникает все возрастающее число новых, неизвестных ранее лекарственных средств со всего мира. В 2001 г. в России уже зарегистрировано более 17 000 ЛС, из них не менее 70 % является воспроизведенными или не жизненно-важными лекарственными средствами.

Информация, которая сопровождает лекарственные препараты и исходит от производителя, редко бывает объективной, поскольку носит:

- рекламный характер;
- не содержит полных данных о противопоказаниях и побочных эффектах;
- о взаимодействии с другими ЛС и компонентами пищи.

Зачастую новые ЛС иностранного производства ничем не отличающиеся от уже имеющихся на рынке старых проверенных ЛС, но продаются по заведомо завышенной цене.

Врачам в данной ситуации, довольно сложно назначать лекарственную терапию с позиции безопасности и доказанной клинической эффективности. Кроме того, ряд лекарственных препаратов, обладая определенным терапевтическим эффектом, представляют опасность для пациента в связи с высоким риском развития побочных эффектов.

Инфекционные болезни являются постоянным спутником человека на протяжении всей его истории. Ущерб, наносимый данными заболеваниями здоровью населения и экономике, хорошо известен и подтверждается неоспоримыми, документальными доказательствами. Так только на лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около 14,6 млрд. \$. В то же время к удорожанию лечения ведет и нерациональное назначение антиинфекционных препаратов, а также полипрагмазия.

Основной целью данного учебного пособия является систематизация знаний по клинической фармакологии антиинфекционных препаратов применяемых для проведения адекватной, эффективной и безопасной фармакотерапии инфекционных заболеваний. В пособии представлен обобщенный материал с учетом механизмов действия классификаций, данных фармакокинетики и фармакодинамики, показаний и противопоказаний побочных эффектов результатов взаимодействия с другими лекарственными препаратами, а так же содержит сведения по доказательной медицине. Учебное пособие предназначено для слушателей лечебного, педиатрического, фармацевтического, стоматологического и высшего сестринского факультетов.

## Глава I

### Антимикробная терапия, проблемы и перспективы

#### 1.1. Классификация возбудителей инфекций, их этиологическое значение.

Прогресс в области клинической микробиологии и инфектологии в последние десятилетия расширил наши представления об известных возбудителях инфекционных болезней и позволил выявить ряд ранее неизвестных инфекций человека. В этой связи в последние десятилетия произошло существенное изменение наших представлений об этиологии многих заболеваний.

Существует достаточно большое количество классификаций возбудителей инфекций, однако, наиболее удобной, с точки зрения практического использования, является их подразделение на бактерии, грибы, вирусы, простейшие и другие инфекционные агенты (например, прионы).

Биологическая классификация бактерий неоднократно пересматривалась. Но лишь современная классификация, представленная в Руководстве по систематике бактерий Берджи, содержит ясные указания о медицинском значении представителей конкретных таксонов<sup>1</sup>.

Бактерии представляют по сравнению с вирусами более высокий (клеточный) уровень организации. Они входят в надцарство *прокариотических* (одноклеточных, "доядерных") микроорганизмов, для которых характерны:

- геном в виде кольцевидно замкнутой двухспиральной молекулы ДНК, лежащей непосредственно в цитоплазме клетки;
- амитотическое бинарное деление;
- размеры в пределах 0,3–2 мкм;
- рибосомы 70S;
- отсутствие митохондрий, эндоплазматической сети, комплекса Гольджи и хлоропластов;
- наличие пептидогликана в клеточной стенке;
- широкий спектр вариантов метаболизма и выраженные адаптационные свойства.

Основой определения систематического положения являются: морфология и тинкториальные свойства клеток (форма, размеры, взаимное расположение, спорообразование, окраску по Граму и другими методами), культуральные, биохимические, антигенные характеристики, а также чувствительность к различным антимикробным воздействиям и степень генетического родства с представителями других таксонов (по процентному соотношению содержания гуанина и цитозина в геноме, гомологии нуклеиновых кислот и способности к обмену генетической информацией).

По уровню биологической организации бактерии стоят ниже *эукариотических* организмов (грибов, простейших, гельминтов), для которых характерно оформленное ядро, набор линейных хромосом с диплоидным набором генов, митотическое деление, половое размножение, сопровождающееся мейозом и

---

<sup>1</sup> Holt J.G., editor. Bergey's manual of systematic bacteriology. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986.

кроссинговером, размеры более 2 мкм, рибосомы 80S, митохондрии, эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, отсутствие эндоспор.<sup>2</sup>

Несмотря на введение новых методов таксономических исследований, вопрос о полной и всеобъемлющей классификации бактерий остается до конца нерешенным. Даже истинное родство, выявленное по гомологии нуклеиновых кислот, свидетельствует лишь о наличии общего предка и может быть оспорено.

Наибольшее практическое значение имеют схемы идентификации, основанные на морфофизиологических, тинкториальных, метаболических и других легко выявляемых свойствах бактерий<sup>3</sup>

Определение этих свойств в ходе диагностики позволяет не только выделять и идентифицировать чистые культуры, но и дифференцировать их с представителями сопутствующей микрофлоры, не связанными с заболеванием. Даже начальные этапы исследования могут дать ценную информацию для выбора средств этиотропной терапии.

**Морфология и тинкториальные свойства.** По морфологическому принципу бактерии разделяют на *шаровидные* (кокки), *палочковидные* (овоидные, коккобациллы, прямые, изогнутые, вибрионы, с закругленными, заостренными, "обрубленными" концами, ветвящиеся, нити) и *извитые* формы (спиралевидные с одним или более завитками). В зависимости от расположения в микропрепарате различают одиночные, попарно расположенные клетки (диплококки), в виде тетрад (тетракокки), цепочек (стрептококки, стрептобациллы), пакетов (сарцины), беспорядочных скоплений (стафилококки).

*Тинкториальными* свойствами называют способность воспринимать красители и характерно окрашиваться. Наибольшее значение для идентификации имеет использование сложных (дифференцирующих) методов, в первую очередь метода Грама, позволяющего различить грамположительные и грамотрицательные бактерии. При окраске этим методом грамположительные бактерии окрашиваются в сине-фиолетовый цвет, а грамотрицательные – в бордово-красный, что отражает различия в строении клеточных стенок бактерий двух групп.

На основании результатов микроскопии окрашенных по методу Грама препаратов из патологического материала можно ориентировочно судить о составе микрофлоры и степени микробной обсемененности материала, что позволяет выбрать более адекватные методы и средства диагностики и начальной антимикробной терапии. Результаты параллельного выделения и идентификации возбудителя с дальнейшим определением чувствительности уточняют сделанный выбор.

Из других методов часто используют окраску по Цилю–Нильсену, позволяющую выявить кислотоустойчивые формы бактерии (*Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp.) и споры (покоящиеся формы). Например, микобактерии тубер-

<sup>2</sup> Медицинская микробиология. Гл. ред. В.И. Покровский, О.К. Поздеев. М.: ГЭОТАР Медицина; 1998.

<sup>3</sup> Madigan M.T., Martinko J.M., Parker J., editors. Biology of microorganisms. 8<sup>th</sup> ed. New Jersey: Simon & Schuster; 1997.

кулеза окрашиваются в красный цвет, а некислотоустойчивые клетки – в синий.

По наличию особых (необязательных) структурных элементов различают бактерии:

- *спорообразующие* (*Clostridia* spp., *Bacillus* spp.) и *аспорогенные* (энтеробактерии и др.);
- *капсулированные* (*Klebsiella* spp., *S.pneumoniae*, *B.anthraxis* и др.);
- *безкапсульные* (*Vibrio* spp., *Brucella* spp. и др.);
- *подвижные* (образующие жгутики), например многие грамотрицательные палочки;
- *неподвижные* (многие кокки).

**Метаболические свойства.** Особенности конструктивного и энергетического метаболизма бактерий позволяют выделить несколько групп по типам питания и биологического окисления (дыхания). Различают бактерии:

- по типам усвоения углерода – *гетеротрофы* (используют углерод органических соединений) и *аутоотрофы* (используют углерод неорганических соединений);
- по типам дыхания – *аэробы* (растут на воздухе), *анаэробы* (растут в бескислородной среде), *факультативные анаэробы* (растут как в отсутствие, так и в присутствии кислорода), *микроаэрофилы* (растут при пониженном парциальном давлении кислорода), *капнофилы* (растут при повышенном парциальном давлении углекислого газа).

Микроорганизмы, использующие для получения энергии в качестве источника электронов органические соединения, называют *хемоорганотрофами*, неорганические соединения – *хемолитотрофами*.

Поскольку расщепление глюкозы – универсального источника энергии и органогенов – у бактерий может происходить разными путями, выделяют *ферментирующие* и *неферментирующие* бактерии. Для первых характерен *бродильный* тип метаболизма (перенос электронов в бескислородной среде от источника энергии только на органические соединения, синтезированные клеткой), для вторых – *окислительный* (перенос электронов через цепь "дыхательных" ферментов на кислород с образованием перекисных соединений).

Среди патогенных для человека преобладают микроорганизмы с окислительным или окислительным и бродильным типом метаболизма (аэробы и факультативные анаэробы соответственно). Большинство клинически значимых видов относят к *мезофилам* – для них температурный оптимум роста находится в пределах 25–40°C (в отличие от *психрофилов* и *термофилов*, имеющих соответственно более низкие или более высокие значения оптимума).

По способности расти на простых (универсальных) питательных средах (по типу мясопептонного бульона или агара Хоттингера) различают бактерии *неприхотливые* (*Staphylococcus* spp., энтеробактерии и др.) и *прихотливые* (*Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. и др.).

Прихотливые бактерии могут расти только в присутствии обогащающих среду добавок (крови, ее сыворотки, дрожжевого экстракта и др.), содержащих



*факторы роста* – гемин, витамины, аминокислоты, нуклеотиды, липиды. Бактерии, зависящие от тех или иных факторов роста и неспособные синтезировать какие-либо соединения из глюкозы и солей аммония как единственных источников углерода и азота, называют *ауксотрофами*. Ауксотрофность характерна для многих патогенных бактерий.

**Антигенная структура.** По локализации, химической природе и физико-химическим свойствам у бактерий различают антигены нескольких типов:

- термостабильный *O-антиген (соматический)* представлен боковыми полисахаридными цепями липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий;
- *K-антиген (капсульный, или оболочечный)* – термостабильными полисахаридами капсулы или термолабильными белками наружной мембраны грамотрицательных бактерий, а также клеточной стенки и капсулы грамположительных бактерий;
- *H-антиген (жгутиковый)* – термолабильным белком, флагеллином жгутиков.

Различия в строении указанных антигенов определяют принадлежность к тому или иному антигенному (серологическому) варианту микробного вида. Так, внутри вида *E.coli* насчитывают десятки серогрупп и сероваров, которые имеют специальные обозначения, например *E.coli O157:H7* (возбудитель геморрагического колита с гемолитико-уремическим синдромом).

**Патогенность и вирулентность.** Как и у других микроорганизмов, бактериальные виды подразделяют на *безусловно-патогенные* (возбудители классических инфекций), *условно-патогенные* или *потенциально патогенные* (возбудители оппортунистических инфекций) и непатогенные для человека (не имеют медицинского значения).

Если первые не встречаются в составе микрофлоры здорового человека и при попадании в его организм, как правило, вызывают развитие инфекции, то вторые часто обнаруживаются у здоровых людей и вызывают инфекционный процесс лишь при особых условиях (дефект или общее снижение антиинфекционной резистентности организма, массивность заражения и др.).

По степени опасности для человека и общества в нашей стране бактерии относят к 4 группам (в порядке убывания опасности):

- I – возбудитель чумы;
- II – возбудители холеры, сибирской язвы, бруцеллеза и других "особо опасных инфекций";
- III – возбудители туберкулеза, дифтерии, брюшного тифа и других классических инфекций;
- IV – стафилококки, клостридии, протеи и другие возбудители оппортунистических инфекций.

По мере накопления соответствующей информации принадлежность видов к той или иной группе может пересматриваться. В зависимости от фенотипической выраженности патогенного потенциала конкретный представитель

(штамм, клон, вариант) патогенного или условно-патогенного бактериального вида может быть высоко-, умеренно- или маловирулентным<sup>4</sup>.

*Вирулентность* складывается из патогенных свойств штамма: адгезивности, инвазивности, персистентных характеристик, цитотоксичности, токсигенности и других свойств. Изменение вирулентности штамма может быть следствием приобретения или утраты факторов патогенности: капсулы, белков адгезинов и инвазинов, токсинов и других структур и веществ микроба, обеспечивающих возникновение и развитие инфекции. На практике при решении вопроса об этиологической или эпидемиологической значимости того или иного штамма нередко приходится учитывать выраженность его патогенных свойств, наличие конкретных факторов патогенности и/или соответствующих генетических детерминант (например, токсигенные и нетоксигенные дифтерийные палочки, высоко- и низкоинвазивные иерсинии).

Принципы идентификации, изложенные в Определителе бактерий Берджи, 9-е издание которого вышло в 1994 г.<sup>5</sup>, нашли наибольшее распространение в практической бактериологии. В соответствии с ними (на основе строения клеточной стенки и отношения к окраске по Граму) бактерии разделены на 35 групп, входящих в 4 категории:

- I – грамотрицательные эубактерии;
- II – грамположительные эубактерии;
- III – эубактерии, лишенные клеточной стенки – микоплазмы (*Mollicutes*);
- IV – археобактерии (*Archaea*).

Патогенные для человека виды относятся к эубактериям (I–III). В определителе приведены названия 14 групп, к которым относят бактерии, имеющие медицинское значение. Далеко не все представители перечисленных родов имеют медицинское значение. Поэтому на практике необходимо учитывать не только родовую и видовую принадлежность выделенного микроорганизма, но в ряде случаев и патогенный потенциал штамма (например, принадлежность *E.coli* к определенному патогенному варианту), локализацию его в организме и степень обсеменности им клинического материала.

В связи с этим приводим данные о частоте обнаружения бактериальных видов в различных биотопах организма человека и их этиологической значимости при соответствующих локальных инфекциях. Конечно, эти сведения будут уточняться по мере накопления клинических данных и результатов таксономических исследований.

Вопросы классификации и номенклатуры бактерий важны не только для специалистов в области таксономии, основной задачей которых является уточнение систематического положения и филогенетической близости видов. Они определяют практические подходы к выделению и идентификации микроорганизмов, имеющих медицинское значение, проведению адекватной антимик-

---

<sup>4</sup> Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности.

1.2. Эпидемиология. Санитарные правила СП 1.2.036–95. М.: Госкомсанэпиднадзор России; 1996.

<sup>5</sup> Определитель бактерий Берджи. Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. 9-е изд. В 2 т. Пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина. М.: Мир; 1997.

робной терапии и профилактики, обеспечивают унификацию терминов и понятий. Без этого невозможно эффективное взаимодействие врачей разных специальностей, имеющих дело с проявлениями инфекционного процесса (Таб. 1.1).

Таблица 1.1.

### Основные патогенные и условно-патогенные для человека бактерии<sup>6</sup>

Группа (категория)	Таксоны
1(I) Спирохеты	Роды <i>Treponema</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i>
2(II) Аэробные и микроаэрофильные, подвижные, спиральные и изогнутые грамотрицательные бактерии	Роды <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Spirillum</i> , <i>Wolinella</i>
4(I) Грамотрицательные, аэробные и микроаэрофильные палочки и кокки	Роды <i>Achromobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Agrobacterium</i> , <i>Afipia</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Bordetella</i> , <i>Brucella</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Flavimonas</i> , <i>Flavobacterium</i> , <i>Francisella</i> , <i>Kingella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Moraxela</i> , <i>Morococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Stenotrophomonas</i>
5(I) Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки:	
Семейства энтеробактерий (1)	1. Роды <i>Cedecea</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Ewingella</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Kluyvera</i> , <i>Leclercia</i> , <i>Morganella</i> , <i>Pantoea</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Tatumella</i> , <i>Yersinia</i>
Вибрионов (2)	2. Роды <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Vibrio</i>
Пастерелл (3)	3. Роды <i>Actinobacillus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Pasteurella</i>
Не отнесенные к ним роды (4)	4. Роды <i>Calymmatobacterium</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Chromobacterium</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Gardenella</i> , <i>Streptobacillus</i>
6(I) Грамотрицательные анаэробные прямые, изогнутые и спиральные бактерии	Роды <i>Anaerobiospirillum</i> , <i>Anaerorhabdus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bilophila</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>
8(I) Анаэробные грамотрицательные кокки	Род <i>Veillonella</i>
9(I) Риккетсии и хламидии:	
Семейства риккетсий (1)	1. <i>Coxiella</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Rickettsia</i>
Хламидий (2)	2. <i>Chlamydia</i> , <i>Chlamydophila</i>
17(II) Грамположительные кокки	Роды <i>Aerococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Gemella</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>
18(II) Грамположительные палочки и кокки, образующие эндоспоры	Роды <i>Bacillus</i> *, <i>Clostridium</i>
19(II) Не образующие спор грамположительные палочки правильной формы	Роды <i>Erysipelothrix</i> , <i>Listeria</i>

✓ <sup>6</sup> Holt J.G., editor. *Bergey's manual of determinative bacteriology*. 9<sup>th</sup> ed. Baltimor: Williams & Wilkins; 1994.

✓ Определитель бактерий Берджи. Под ред. Дж. Хоулга, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. 9-е изд. В 2 т. Пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина. М.: Мир; 1997.

✓ Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C., Tenover R.H., editors. *Manual of clinical microbiology*. 6<sup>th</sup> ed. Washington, D.C.: ASM Press; 1995.

20(II) Не образующие спор грамположительные палочки неправильной формы	Роды Actinomyces, Arcanobacterium, Bifidobacterium, Corinebacterium, Eubacterium, Gardnerella, Lactobacillus, Mobiluncus, Propionibacterium, Rothia
21(II) Микобактерии	Род Mycobacterium
22, 25, 26(II) Актиномицеты	Роды Actinomadura, Gordona, Nocardia, Oerskovia, Rhodococcus, Streptomyces, Tsukamurella
30(III) Микоплазмы (или молликуты)	Роды Mycoplasma, Ureaplasma

## БАКТЕРИИ

Бактерии подразделяют на различные группы, основные представители которых, а также заболевания, ими вызываемые, представлены ниже (Таб. 1.2).

Таблица 1.2

### Микроорганизмы и вызываемые ими инфекционные заболевания

Роды	Виды	Заболевания
<b><u>Бактерии</u></b>		
<b><i>Грамположительные кокки</i></b>		
	<b>Семейство Micrococcaceae</b>	
<b>Staphylococcus</b>	S.aureus	Фурункулы, мастит, остеомиелит, пневмония, сепсис, инфекции других локализаций
	S.epidermidis	
	S.saprophyticus	
<b>Peptococcus</b>	P.niger	Абсцессы, стоматит
	P. varius	
	<b>Семейство Streptococcaceae</b>	
<b>Streptococcus</b>	S.pyogenes (serogrup A)	Импетиго, рожа, скарлатина, фарингит
	S.agalactiae (serogrup B)	Перинатальная инфекция, менингит, артрит и др.
	S.pneumoniae	Пневмония, бронхит, отит, менингит
	S. viridans	Гнойные процессы, эндокардит
<b>Enterococcus</b>	E.faecalis (serogrup D)	Инфекции МВП, желчных путей, кишечника, эндокардит
	E.faecium	
<b><i>Грамотрицательные кокки</i></b>		
	<b>Семейство Neisseria</b>	
<b>Neisseria</b>	N.gonorrhoeae	Гонорея
	N.meningitidis	Менингококковая инфекция
<b>Moraxella</b>	M.catarrhalis	Бронхит
	M. lacunata	Отит
<b>Acinetobacter</b>	A. calcoaceticus	Бактериemia, перитонит, раневая инфекция, пиелонефрит, пневмония
<b><i>Грамположительные палочки</i></b>		
	<b>Семейство Bacillaceae</b>	
<b>Bacillus</b>	B. anthracis	Сибирская язва
	<b>Семейство Clostridiaceae</b>	
<b>Clostridium</b>	C. botulinum	Ботулизм
	C. teteni	Столбняк
	C. histolyticum	Газовая анаэробная раневая ин-

		фекция
	<i>C. perfringens</i>	Пищевая токсикоинфекция
	<i>C. septicum</i>	Газовая анаэробная раневая инфекция, сепсис
	<i>C. difficile</i>	Псевдомембранозный колит
	Семейство <i>Corynebacteriaceae</i>	
<b>Corynebacteriaceae</b>	<i>C. diphtheriae</i>	Дифтерия
	<i>C. acne</i>	Акне, фолликулит
	Семейство <i>Listeriaceae</i>	
<b>Listeria</b>	<i>L. monocytogenes</i>	Листериоз, менингит
<b>Грамотрицательные палочки</b>		
	Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	
<b>Escherichia</b>	<i>E. coli</i>	Инфекция МВП, брюшной полости, кишечника, нижних дыхательных путей
<b>Citrobacter</b>	<i>C. freundii</i>	Энтероколит, инфекция МВП, брюшной полости, раневая инфекция
<b>Salmonella</b>	<i>S. typhi</i>	Брюшной тиф
	<i>S. paratyphi A, B, C</i>	Паратиф
	<i>S. enteritidis</i>	Энтероколит
	<i>S. typhimurium</i>	Энтероколит, вторичный менингит
<b>Shigella</b>	<i>S. dysenteriae</i>	Дизентерия
	<i>S. flexneri</i>	
	<i>S. boydii</i>	
	<i>S. sonnei</i>	
<b>Klebsiella</b>	<i>K. pneumoniae</i>	Инфекции дыхательных путей, пиелонефрит, перитонит
	<i>K. oxytoca</i>	
	<i>K. ozaenae</i>	Ринит, озена
<b>Enterobacter</b>	<i>E. cloacae</i>	Инфекции МВП, другие инфекции (чаще госпитальные)
	<i>E. aerogenes</i>	
<b>Serratia</b>	<i>S. marcescens</i>	Инфекции различной локализации (чаще госпитальные)
<b>Proteus</b>	<i>P. mirabilis</i> (индолнегативный)	Инфекции МВП, брюшной полости, желчных путей, инфекции других локализаций
	<i>P. vulgaris</i> (индолпозитивный)	
<b>Providencia</b>	<i>P. rettgeri</i>	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
	<i>P. alcalifaciens</i>	
<b>Morganella</b>	<i>M. morganii</i>	Разные инфекции (кожа, ЛОР, почки, брюшная полость), чаще вторичные
<b>Yersinia</b>	<i>Y. pestis</i>	Чума
	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	Псевдотуберкулез
	<i>Y. enterocolitica</i>	Кишечный иерсиниоз
	Семейство <i>Pseudomonadaceae</i>	
<b>Pseudomonas</b>	<i>P. aeruginosa</i>	Инфекции различной локализации (обычно госпитальные)
	<i>P. fluorescens</i>	
	<i>P. mallei</i>	Сап

	<b>Семейство Spirillaceae</b>	
<b>Vibrio</b>	V. cholera	Холера
<b>Campylobacter</b>	C. fetus	Гастроэнтерит
	C. jejuni	
<b>Helicobacter</b>	H. pylori	Язвенная болезнь
	<b>Семейство Legionellaceae</b>	
<b>Legionella</b>	L. pneumophila	Пневмония, болезнь легионеров
	<b>Семейство Brucellaceae</b>	
<b>Haemophilus</b>	H. influenzae	Инфекции дыхательных путей, менингит, эпиглоттит, целлюлит
	H. parainfluenzae	
	H. ducreyi	Мягкий шанкр
<b>Brucella</b>	B. melitensis	Бруцеллез
	B. abortus	
<b>Bordetella</b>	B. pertussis	Коклюш
<b>Francisella</b>	F. tularensis	Туляремия
<b>Pasteurella</b>	P. multocida	Инфекции кожи после укусов животных, инфекции дыхательных путей
	<b>Семейство Bacteroidaceae</b>	
<b>Bacteroides</b>	B. fragilis	Абсцессы, инфекции брюшной полости, малого таза, желчных путей
	B. oralis	
	B. vulgatus	
	B. melaninogenicus	
	B. asaccharolyticus	
<b>Fusobacterium</b>	F. nucleatum	Инфекции полости рта, костей и суставов
	F. varium	
	F. freundii	
<b>Leptotrichia</b>	L. buccalis	Инфекции полости рта
<b><u>Актиномицеты</u></b>		
	<b>Семейство Actinomycetaceae</b>	
<b>Nocardia</b>	N. asteroides	Легочный нокардиоз
<b>Actinomyces</b>	A. israelii	Актиномикоз
	<b>Семейство Mycobacteriaceae</b>	
<b>Mycobacterium</b>	M. tuberculosis	Туберкулез
	M. bovis	Туберкулез
	M. avium-intracellulare	Микобактериоз
	M. leprae	Лепра
<b><u>Спирохеты</u></b>		
	<b>Семейство Spirochaetaceae</b>	
<b>Treponema</b>	T. pallidum	Сифилис
<b>Borrelia</b>	B. recurrentis	Возвратный тиф
	B. burgdorferi	Боррелиоз (Лайма)
	<b>Семейство Leptospiraceae</b>	
<b>Leptospira</b>	L. interrogans	Лептоспироз
<b><u>Рикетсии и хламидии</u></b>		
	<b>Семейство Rickettsiaceae</b>	
<b>Rickettsia</b>	R. prowazekii	Эпидемический сыпной тиф
	R. conori	Марсельская лихорадка

	R. orientalis	Лихорадка цуцугамуши
	R. rickettsii	Лихорадка скалистых гор
	R. typhi	Эндемический сыпной тиф
<b>Coxiella</b>	C. burnetti	Ку – лихорадка
	<b>Семейство Chlamydiaceae</b>	
<b>Chlamydia</b>	C. trachomatis	Трахома, уретрит, венерическая лимфогранулема
	C. psittaci	Орнитоз (пневмония)
	C. pneumoniae	Пневмония
<b>Микоплазмы</b>		
	<b>Семейство Mycoplasmataceae</b>	
<b>Mycoplasma</b>	M. pneumoniae	Пневмония
	M. hominis	Сальпенгит
<b>Ureaplasma</b>	U. urealyticum	Уретрит

## ВИРУСЫ

Вирусы, в зависимости от нуклеиновой кислоты, несущей генетическую информацию, подразделяют на РНК-содержащие и ДНК-содержащие. Основные семейства вирусов и наиболее значимые их представители, вызывающие заболевания у человека, представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3

### Основные семейства вирусов и их представители, имеющие медицинское значение

<b>РНК-содержащие вирусы</b>	<b>ДНК-содержащие вирусы</b>
Picornaviridae (вирус полиомиелита, Коксаки, ЕСНО и др.)	Parvoviridae (вирус В19, инфекционной эритемы и др.)
Togaviridae (вирус клещевого энцефалита, вирус гепатита С, вирус краснухи и др.)	Parovaviridae (папилломавирусы человека 1-60 типов, вирусы JC, BK)
Caliciviridae (вирус Норволк, вирус гепатита Е и др.)	Adenoviridae (аденовирусы 1-39 типов и др.)
Coronaviridae (коронавирусы)	Herpesviridae (вирус простого герпеса 1 и 2, вирус опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр и др.)
Retroviridae (вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 и др.)	Poxviridae (вирус натуральной оспы, контактного моллюска и др.)
Bunyaviridae (вирус крымско-конголезской лихорадки, хантавирусы и др.)	
Arenaviridae (вирус Ласса и др.)	
Orthomyxoviridae (вирус гриппа и др.)	
Paramyxoviridae (вирусы парагриппа, эпидемического паротита, кори, РС-вирус и др.)	
Rhabdoviridae (вирус бешенства)	
Reoviridae (ротавирусы, лихорадка Кемерово и др.)	
Filoviridae (вирус Марбург, Эбола и др.)	

## ГРИБЫ

Грибы с практической точки зрения подразделяют на дрожжеподобные (типичный представитель - *Candida* spp.), лучистые или филаментозные (типичные представители - дерматофиты - *Microsporum* spp., *Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp.) и диморфные (например, *Coccidioides immitis*). Распространенность инфекций, вызываемых теми или иными грибами, имеет определённую географическую зависимость (например, диморфные грибы встречаются практически эксклюзивно в Южной Америке). В то же время, другие грибковые инфекции (например, кандидозы) имеют повсеместное распространение. Однако, их частота значительно выше у определённых контингентов пациентов (например, с иммунодефицитными состояниями, после трансплантации органов, при ряде онкологических заболеваний). Кроме того, были идентифицированы заболевания, вызванные грибковыми возбудителями, ранее считавшимися непатогенными для человека. Так, например, описаны инфекции у пациентов со СПИДом, вызванные *Penicillium marneffeii*.

### **ПРОСТЕЙШИЕ**

Простейшие (или протозоа), такие как трихомонады, лямблии, амебы и др., способны вызывать ряд заболеваний у людей. Причём, появление особых категорий пациентов (например, больных СПИДом), привело к увеличению сообщений о трудно поддающихся лечению инфекциях, вызванных этими возбудителями (например, инфекции ЖКТ, вызванные *Cryptosporidium parvum*).

Таким образом, современный подход к пациенту с симптомами и признаками инфекционного заболевания требует расширения спектра поиска возможных возбудителей. При этом определяющим со стороны клиницистов становится своевременный и правильный выбор соответствующего клинического материала для микробиологического исследования, а также строгое соблюдение правил и сроков доставки его в микробиологическую лабораторию. Со стороны микробиологов необходим квалифицированный подход к выбору соответствующего метода (или методов) исследования клинического материала и обоснованная интерпретация полученных результатов на основе тесного взаимодействия с клиницистами. Только комплексный (междисциплинарный) подход к пациенту с инфекционным заболеванием может обеспечить своевременное и рациональное его лечение с достижением максимально возможного положительного результата.

Следует подчеркнуть, что конечный результат исследования зависит не только (а иногда и не столько) от компетентности и адекватных действий микробиолога, но и от грамотности действий тех специалистов, которые имеют отношение к исследуемому материалу на долабораторном этапе.

Большое значение имеет и правильная интерпретация врачами результатов микробиологического анализа, что также требует достаточных знаний о свойствах возбудителей инфекций человека. Многообразие возбудителей бактериальных инфекций не должно быть препятствием на пути рационального контроля за болезнями этой группы.

## **1.2. Современные методы определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам**



В связи с существенным расширением спектра возбудителей и нередко пересмотром роли некоторых из них в возникновении, развитии и распространении инфекций для практики все более актуальным становится вопрос о применении адекватных методов и средств выделения и точной идентификации возбудителя конкретного заболевания, а также адекватных средств этиотропной терапии и профилактики.

Успех классических методов обнаружения возбудителя инфекции зависит от правильного выбора вида и количества исследуемого материала, времени и техники его отбора, условий транспортирования, обработки, подбора методов и средств выделения и идентификации возбудителя. В каждом конкретном случае они определяются свойствами возбудителя, характером и стадией инфекции.

Получение корректных данных возможно только при грамотном выполнении всех звеньев бактериологического исследования:

- взятия клинического материала,
- транспортировки его в бактериологическую лабораторию,
- идентификации возбудителя до определения его чувствительности к антибиотикам
- интерпретации полученных результатов.

*Вторая причина*, обуславливающая необходимость определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам – это получение эпидемиологических данных о структуре резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций.

В практике эти данные используют при эмпирическом назначении антибиотиков, а также для формирования больничных формуляров.

Однако необходимо отметить, что несмотря на постоянное совершенствование технологий и внедрение в рутинную практику новых, более чувствительных и специфичных методов идентификации микроорганизмов, классические *правила забора* клинического материала остаются неизменными.

К ним относятся:

- правильный выбор соответствующего образца для исследования (например, недопустимо использование мазков из зева для определения возбудителя пневмонии);
- оценка риск/польза для пациента при выборе соответствующего метода забора материала (например, использование надлобковой пункции мочевого пузыря требуется очень небольшой группе пациентов);
- проведение забора материала до начала антимикробной терапии (при заборе образца после её начала микробиологическое исследование часто даёт отрицательный результат);
- доставка материала в лабораторию в возможно короткие сроки (в целом, не позднее 2 ч после забора) в соответствующих транспортных контейнерах и при определённом температурном режиме. (Исключением является использование специальных транспортных сред, когда сроки доставки могут увеличиваться до 24 ч.)

Чаще всего провести идентификацию возбудителя до начала антимикробной терапии не представляется возможным. В таких случаях использование так называемой "бактериологической статистики" является чрезвычайно важным. Данный термин подразумевает использование общепринятых представлений о микроорганизмах, которые являются наиболее вероятными возбудителями инфекции в подобной клинической ситуации. Так, например, у пациента с нормальным иммунитетом, у которого развился целлюлит руки после небольшой царапины, наиболее вероятными возбудителями являются *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*. На основании этих данных можно выбрать соответствующую терапию даже при отсутствии адекватного клинического материала, например, для окраски по Граму.

#### *Определение чувствительности микроорганизмов к АМП.*

Вследствие того, что микроорганизмы обладают различной чувствительностью к АМП, становится очевидным, зачем следует проводить данное исследование. Независимо от выбранных методов определения чувствительности, описание которых представлено ниже, первоначально следует выделить микроорганизм в "чистой культуре".

В настоящее время широко используются не только классические полуколичественный (диско-диффузионный) и количественные методы (разведения в агаре или бульоне), но и современные (Е-тесты, автоматические анализаторы, молекулярно-генетические) методы определения чувствительности.

#### *Диско-диффузионный метод.*

Использование стандартных бумажных дисков, импрегнированных АМП, является наиболее распространённым в большинстве лабораторий. Принцип метода заключается: на поверхность агара в чашке Петри наносят бактериальную суспензию определенной плотности (обычно эквивалентную стандарту мутности 0,5 по McFarland) и затем помещают диски, содержащие определенное количество антибиотика (рис. 1.1).

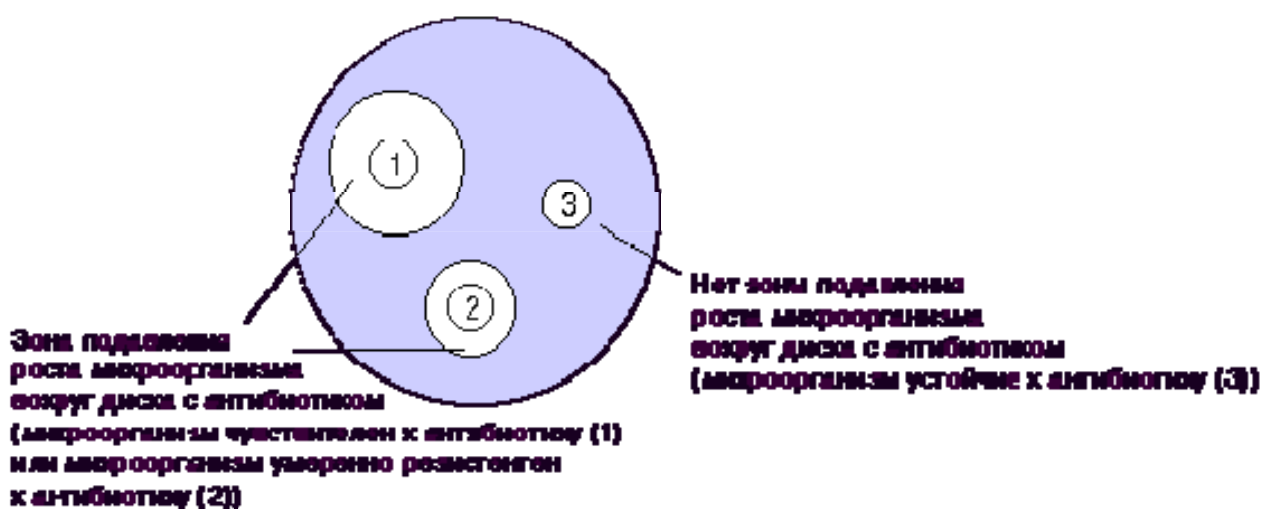


Рис 1.1 Определение чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом.

Диффузия антибиотика в агар приводит к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков. После инкубации чашек в термостате при температуре 35°-37°С в течение ночи учитывают результат путем измерения диаметра зоны вокруг диска в миллиметрах. Затем по специальным интерпретационным таблицам (в зависимости от диаметра зон подавления роста) проводится классификация возбудителей по степени чувствительности на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные. Этот метод относят к полуколичественному, так как он позволяет лишь в определенной степени прогнозировать клиническую эффективность исследуемого препарата.

*Методы разведения в питательных средах.*

Методы разведения в плотных (агаровых) и жидких (бульонах) питательных средах, а также их модификации (методы микроразведения) являются количественными и позволяют с большой долей вероятности прогнозировать клиническую эффективность препаратов.

Они позволяют определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК), т.е. минимальную концентрацию АМП, при которой подавляется видимый рост микроорганизмов после 18-24-часового периода инкубации. С помощью этих методов (при высеве из пробирок (или чашек) с отсутствием роста) можно определить также минимальную бактерицидную концентрацию (МБК), т.е. минимальную концентрацию АМП, приводящую к гибели 99,9% микроорганизмов.

Методы разведения основаны на использовании двойных последовательных разведений концентраций антибиотика от максимальной к минимальной (например от 128 мкг/мл, 64 мкг/мл, и т.д. до 0,5 мкг/мл, 0,25 мкг/мл и 0,125 мкг/мл) (рис. 1.2).

*Разведение в жидкой питательной среде или в агаре.*

1. Антибиотик в различных концентрациях вносят в жидкую питательную среду (бульон) или в агар.
2. Затем бактериальную суспензию определенной плотности, соответствующую стандарту мутности 0,5 по McFarland, помещают в бульон с антибиотиком или на поверхность агара в чашке.
3. После инкубации в течение ночи при температуре 35°-37°С проводят учет полученных результатов.

Наличие роста микроорганизма в бульоне (помутнение бульона) или на поверхности агара свидетельствует о том, что данная концентрация антибиотика недостаточна, чтобы подавить его жизнеспособность. По мере увеличения концентрации антибиотика рост микроорганизма ухудшается.

Первую наименьшую концентрацию антибиотика (из серии последовательных разведений), где визуально не определяется бактериальный рост принято считать минимальной подавляющей концентрацией (МПК). Измеряется МПК в мг/л или мкг/мл.

Кроме данного показателя иногда определяют показатель МБК.

Значение МБК используют при терапии антибиотиками, обладающими бактериостатическим действием, или при отсутствии эффекта от антибактериальной терапии у особой категории больных.

Частными случаями для определения МБК могут быть, например, бактериальный эндокардит, остеомиелит или генерализованные инфекции у пациентов с иммунодефицитными состояниями.



Рис.1.2 Определение значения МПК методом разведения в жидкой питательной среде.

#### *Метод E-тестов.*

Определение чувствительности микроорганизма с помощью E-теста проводится аналогично тестированию диско-диффузионным методом.

Отличие состоит в том, что вместо диска с антибиотиком используют полоску E-теста, содержащую градиент концентраций антибиотика от максимальной к минимальной. В месте пересечения эллипсовидной зоны подавления роста с полоской E-теста получают значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) (рис. 1.3).

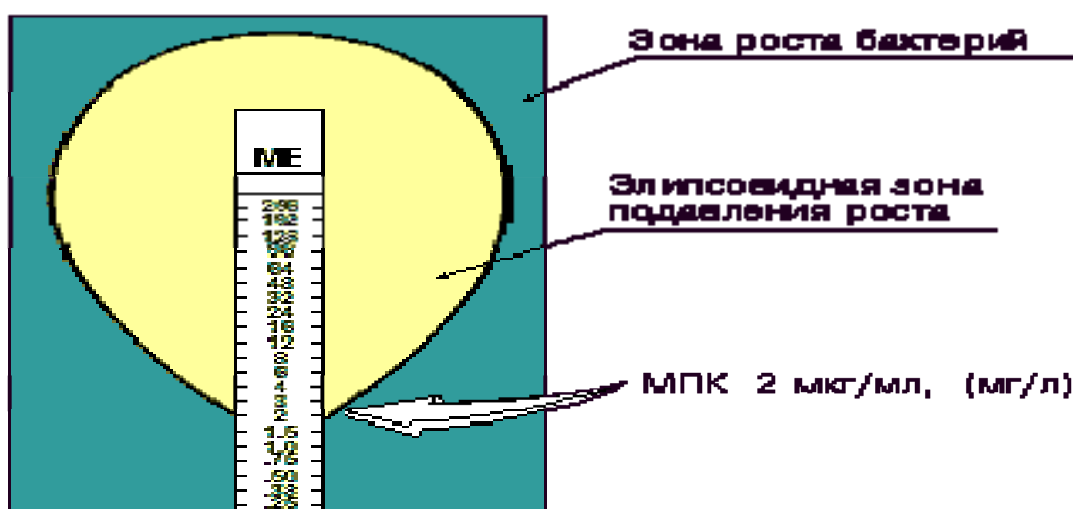


Рис. 1.3 Определение чувствительности микроорганизмов с помощью E-тестов.

При сравнительной простоте использования, данный метод также позволяет получать количественные данные, т.е. определять МПК и МБК. Однако с

учетом высокой стоимости Е-тестов для рутинной работы обычно используют диско-диффузионный метод.

#### *Автоматические анализаторы.*

Первоначально использование таких анализаторов вызывало определённый скептицизм среди исследователей вследствие их недостаточной гибкости (фиксированный набор АМП, трудности его изменения), а также возможности определения только пограничных (чаще всего - двух) концентраций АМП. Однако появление в последние годы новых модификаций данных приборов (например, Vitek 2), а также положительные результаты сравнительных исследований (в том числе и для "привередливых" микроорганизмов, например, пневмококков), внушают достаточный оптимизм для их дальнейшего применения. Особое значение автоматические анализаторы, вероятно, будут иметь в многопрофильных стационарах с большим количеством исследований, так как они позволяют определить чувствительность многих микроорганизмов в течение 4-8 ч.

#### *Молекулярно-генетические методы.*

Молекулярно-генетические методы исследования произвели революцию в диагностической микробиологии. С этим связан постоянный рост интереса к возможности их использования для выявления резистентности. Примером эффективных разработок в данной области может служить разработка метода ПЦР для выявления гена *mecA*, кодирующего белок, синтез которого обуславливает устойчивость к метициллину и всем другим бета-лактамам у стафилококков.

Однако не для всех микроорганизмов требуется определения чувствительности к АМП. Так, например, известно, что *S.pyogenes* сохраняет универсальную чувствительность к пенициллинам, что, естественно, не требует лабораторного подтверждения.

#### *Интерпретация результатов определения чувствительности к АМП.*

На основании получаемых количественных данных (диаметра зоны подавления роста антибиотика или значения МПК) микроорганизмы подразделяют на:

- Чувствительные;
- Умеренно резистентные;
- Резистентные;

Существуют два подхода к интерпретации результатов определения чувствительности: микробиологический и клинический (Таб. 1.4).

*Микробиологическая интерпретация* основана на анализе распределения значений концентраций антибиотика, подавляющих жизнеспособность бактерий.

*Клиническая интерпретация* основана на оценке эффективности антибактериальной терапии.

В клинике эти данные мы можем приложить следующим образом:

- чувствительные – рост возбудителей прекращается при терапевтических концентрациях лекарств в крови;

- умеренно резистентные – для угнетения роста микроорганизмов требуется максимальные дозы лекарственного препарата;
- резистентные - бактериостатический эффект может быть достигнут только *in vitro* при высоких концентрациях лекарственного препарата, являющихся токсичными для человека.

Таблица 1.4

### Критерии интерпретации чувствительности бактерий

Категория чувствительности микроорганизма	Микробиологическая характеристика	Клиническая характеристика
<i>Чувствительный</i>	Не имеет механизмов резистентности	Терапия успешна при использовании обычных доз
<i>С промежуточной резистентностью</i>	Субпопуляция, находящаяся между чувствительной и резистентной	Терапия успешна при использовании максимальных доз или при локализации инфекции в местах, где антибиотик накапливается в высоких концентрациях
<i>Резистентный</i>	Имеет механизмы резистентности	Нет эффекта от терапии при использовании максимальных доз

На сегодняшний день не существует методов, которые позволили бы с абсолютной достоверностью прогнозировать клинический эффект антибиотиков при лечении инфекционных болезней. В то же время, данные результатов определения чувствительности могут служить хорошим ориентиром клиницистам для выбора и коррекции антибактериальной терапии.

### ***1.3. Общие принципы и задачи антимикробной терапии.***

Развитие химиотерапии на строго научной основе стало возможным, только после работ Л. Пастера, которые позволили выявить объект, на который должны воздействовать антимикробные агенты. Совершенно закономерно также, что периоду химиотерапии предшествовал период асептики и антисептики. Возникновение антимикробной химиотерапии датируется довольно точно – первыми годами XX века и связано, с работами П. Эрлиха и его школы. Суть не в знаменитом препарате 606 (сальварсан) из ряда арсенобензолов, которого давно уже нет в фармакопеех мира. Восторженно встреченный, этот препарат сохранил свою объективную ценность, но постепенно был вытеснен из практики сначала неосальварсаном, полученным самим Эрлихом, а затем другими препаратами. Суть состоит в сформулированных Эрлихом тезисах, которые в течение 100 лет выглядели незыблемыми и лишь сейчас подвергаются осторожному пересмотру, причем с оговорками. Как известно, Эрлих сформулировал ряд тезисов, которые сразу же приобрели значение парадигм, то есть воспринятых всем научным сообществом "образцов", или моделей решения проблемы, дающих реальный прообраз действительности. Смена парадигм по мере

углубления знаний возможна, но она равносильна научной революции в конкретной области. Основополагающие тезисы Эрлиха хорошо известны. Их анализ показывает, что Эрлих ставил во главу угла химиотерапевтический индекс антимикробного препарата<sup>7</sup>. В переводе, сделанном в 1910 г., стиль которого стал уже несколько архаичным для нашего времени, это выглядит так: «Хемотерапия ставит себе задачу найти такие вещества, которые при большом влиянии на паразитов принесли бы возможно менее вреда организму». И далее: «Средство в практику не выйдет, если взаимоотношение между ядовитостью и лечебной дозировкой неблагоприятно». Отсюда представление об идеальной по избирательности магической пуле, переходившее из учебника в учебник (магическая пуля Эрлиха) – антимикробный препарат.

В настоящее время в клинической практике существуют три принципа назначения антибактериальных препаратов: этиотропная терапия, эмпирическая терапия, профилактическое применение АМП.

Этиотропная терапия - это целенаправленное применение антимикробных препаратов основанное на выделении возбудителя инфекции из очага инфекции и определении его чувствительности к антибиотикам. Получение корректных данных возможно только при грамотном выполнении всех звеньев бактериологического исследования: от взятия клинического материала, транспортировки его в бактериологическую лабораторию, идентификации возбудителя до определения его чувствительности к антибиотикам и интерпретации полученных результатов. Вторая причина, обуславливающая необходимость определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам – это получение эпидемиологических данных о структуре резистентности возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций. В практике эти данные используют при эмпирическом назначении антибиотиков, а также для формирования больничных формуляров.

Эмпирическая терапия - это применение антимикробных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к этим препаратам. Эмпирическое назначение антибиотиков основано на знаниях о природной чувствительности бактерий, эпидемиологических данных о резистентности микроорганизмов в регионе или стационаре, а также результатах контролируемых клинических исследований. Несомненным преимуществом эмпирического назначения химиопрепаратов является возможность быстрого начала терапии. Кроме того, при таком подходе исключаются затраты на проведение дополнительных исследований. Однако при неэффективности проводимой антибактериальной терапии, при нозокомиальных инфекциях, когда затруднительно предположить возбудителя и его чувствительность к антибиотикам стремятся проводить этиотропную терапию.

Наиболее часто, на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи в силу отсутствия бактериологических лабораторий используется эмпирическая

---

7 Сазыкин Ю.О. П. Эрлих и начало современной антимикробной химиотерапии. Антибиотики и химиотер 1999; 44(12):5-14.

антибактериальная терапия, что требует от врача принятия целого комплекса мер, причем каждое из его решений определяет эффективность назначенного лечения.

Существуют классические принципы рациональной эмпирической антибиотикотерапии. Возбудитель должен быть чувствителен к антибиотику. Антибиотик должен создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции. Нельзя комбинировать бактерицидные и бактериостатические антибиотики. Нельзя совместно использовать антибиотики со сходными побочными эффектами.

Алгоритм назначения антибиотиков представляет собой ряд шагов, позволяющих из тысяч зарегистрированных противомикробных средств выбрать одно-два, удовлетворяющее критериям эффективности.

*Первый шаг* - составление перечня наиболее вероятных возбудителей. Речь не идет об идентификации патогена и определении его чувствительности. Даже хорошей лаборатории для этого нужно несколько дней. На данном этапе только выдвигается гипотеза, какие бактерии могли вызвать заболевание у конкретного пациента.

Общими требованиями к "идеальному" методу идентификации возбудителя являются быстрота и простота использования, высокая чувствительность и специфичность, а также низкая стоимость. Однако, разработать метод, соответствующий всем этим условиям пока не удается.

В настоящее время окраска по Граму, разработанная ещё в конце XIX века, в большей степени удовлетворяет вышеуказанным требованиям, и широко используется в качестве быстрого метода предварительной идентификации бактерий и некоторых грибов. Окраска по Граму позволяет не только определить так называемые тинкториальные свойства микроорганизмов (т.е. способность воспринимать краситель), но и определить их морфологию (форму).

*Методика окраски мазка по Граму:*

Мазок исследуемого материала подсушивается на воздухе и фиксируется путем трехкратного быстрого проведения стекла над пламенем. Окраска включает в себя 4 этапа:

1. На препарат наносится 10 капель раствора генцианвиолета и через 1-2 минуты смывается струёй воды.

2. После этого препарат обрабатывается 10 каплями раствора Люголя (1-2 минуты) и снова промывается под струёй воды.

3. Обесцвечивание препарата проводится 96% спиртом до прекращения отхождения краски, раствор спирта тщательно смывается водой.

4. Препарат окрашивается 10 каплями фуксина или сафранина в течение 1 минуты, промывается водой и помещается под микроскоп.

На основании способности удерживать тот или иной краситель выделяют грамположительные (окрашиваемые в сине-фиолетовый цвет) и грамотрицательные (окрашиваемые в тёмно-красный цвет) микроорганизмы. По морфологии микроорганизмы разделяют на шаровидные (кокки), палочковидные (бациллы) и извитые (спириллы).



Дополнительным преимуществом окраски по Граму является возможность её использования при исследовании нативного клинического материала. Это позволяет быстро определить наличие микроорганизмов в стерильных в норме образцах (например, в ликворе, плевральной жидкости и др.). Рутинное использование окраски по Граму и микроскопия мазка позволяют оценить диагностическую ценность ряда нестерильных образцов. Так, например, если при микроскопии мазка мокроты при большом увеличении (X100) число полиморфноядерных нейтрофилов в поле зрения  $<10$ , а число эпителиоцитов  $>10$ , то такой образец не представляет диагностической ценности, так как выделенный микроорганизм при его исследовании не свидетельствует об этиологии заболевания.

Второй шаг — составление списка антибиотиков, активных против возбудителей, попавших под подозрение на первом этапе. Для этого из сформированного паспорта резистентности ЛПУ, в соответствии с патологией выбираются микроорганизмы, которые наиболее полно удовлетворяют характеристикам представленным в первом шаге. Например, при микроскопии мокроты у больного с острой внебольничной пневмонией были выявлены парные кокки окрашиваемые по Граму в сине-фиолетовый цвет, с большой долей вероятности можно предположить, что данную пневмонию у больного вызвал *Str. pneumoniae*. Исходя из паспорта резистентности *Str. pneumoniae* демонстрирует высокие уровни резистентности к тетрациклину, эритромицину, линкомицину, ко-тримоксазолу, в то же время низкий уровень резистентности отмечается к группе  $\beta$ -лактамовых антибиотиков (природных и полусинтетических пенициллинов, защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов I-III поколений). Таким образом, для стартовой эмпирической терапии, могут быть использована группа  $\beta$ -лактамовых антибиотиков

Третий шаг - у антибиотиков, активных против вероятных возбудителей, оценивают способность создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции.

Локализация инфекции является чрезвычайно важным моментом при решении вопроса не только о выборе конкретного АМП. Для обеспечения эффективности терапии концентрация АМП в очаге инфекции должна достигать адекватного уровня (в большинстве случаев, как минимум, быть равной МПК в отношении возбудителя). Концентрации АМП, в несколько раз превышающие МПК, как правило, обеспечивают более высокую клиническую эффективность, однако часто они трудно достижимы в ряде очагов. В то же время, невозможность создания концентраций, равных МПК, не всегда приводит к клинической неэффективности, так как субингибирующие концентрации АМП способны вызывать морфологические изменения, устойчивость к опсонизации микроорганизмов, а также приводить к усилению фагоцитоза и внутриклеточному лизису бактерий в полиморфноядерных лейкоцитах. Тем не менее, большинство специалистов в области инфекционной патологии считают, что оптимальная антимикробная терапия должна приводить к созданию концентраций АМП в очагах инфекции, превышающих МПК для возбудителя.

Например: не все препараты проникают в органы, защищенные гистогематическими барьерами (мозг, внутриглазная сфера, яички). Макролидами нельзя лечить инфекции мочевыводящих путей, так как они не выводятся с мочой и неактивны против энтеробактерий, поэтому должны быть отсеяны еще на первом шаге.

Четвертый шаг - необходимо учитывать факторы, связанные с пациентом - возраст, функции печени и почек, наличие беременности и др.

Возраст пациента является одним из существенных факторов при выборе АМП. Так, например, рН желудочного сока у детей в возрасте до 3 лет и у пожилых людей (>60 лет) выше по сравнению с другими возрастными группами. Это обуславливает, в частности, увеличение всасывания у них пероральных пенициллинов.

Другим примером является функция почек, которая снижена у новорожденных и пожилых пациентов. Вследствие этого, дозы препаратов, основной путь выведения которых, почечный (аминогликозиды и др.), должны подвергаться соответствующей коррекции.

Кроме того, ряд препаратов не разрешён к применению в определённых возрастных группах (например, тетрациклины у детей в возрасте до 8 лет и др.)

Наличие генетических и метаболических особенностей также может оказать значительное влияние на использование или токсичность некоторых АМП. Так, например, скорость конъюгации и биологической инактивации изониазида определена генетически. Так называемые "быстрые ацетиляторы" наиболее часто встречаются среди азиатской популяции, "медленные" - в США и Северной Европе.

Сульфаниламиды, хлорамфеникол и некоторые другие препараты способны вызывать гемолиз у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

Выбор препаратов у беременных и кормящих грудью женщин также представляет определённые сложности. Считается, что все АМП способны проникать через плаценту, однако степень проникновения среди них значительно варьирует. Вследствие этого, использование АМП у беременных обеспечивает их прямое воздействие на плод. Несмотря на практически полное отсутствие клинически подтвержденных данных о тератогенном потенциале АМП у людей, опыт показывает, что большинство пенициллинов, цефалоспоринов, а также эритромицин безопасны для использования у беременных. В то же время, например, метронидазол обладал тератогенным эффектом у грызунов, поэтому его не рекомендуется использовать у беременных в I триместре.

Практически все АМП проникают в грудное молоко. Количество препарата, проникающее в молоко, зависит от степени его ионизации, молекулярной массы, растворимости в воде и липидах. В большинстве случаев концентрация АМП в грудном молоке является достаточно низкой. Однако даже низкие концентрации определенных препаратов способны привести к неблагоприятным последствиям для ребенка. Так, например, даже малые концентрации сульфаниламидов в грудном молоке могут приводить к повышению уровня несвязанного билирубина в крови (вытесняя его из связи с альбуминами) у недоношенных новорожденных.

Способность печени и почек пациента к метаболизму и элиминации применяемых АМП является одним из наиболее важных факторов при решении вопроса об их назначении, особенно в случае, если высокие сывороточные или тканевые концентрации препарата являются потенциально токсичными. В случае нарушения функции почек для большинства препаратов требуется коррекция дозы. Для других препаратов (например, эритромицина) коррекция дозы требуется при нарушении функции печени. Исключениями из вышеуказанных правил являются препараты, имеющие двойной путь выведения (например, цефоперазон), коррекция дозы которых требуется лишь в случае комбинированного нарушения функции печени и почек.

*Пятый шаг* – выбор АМП на основании тяжести течения инфекционного процесса. Антимикробные средства по глубине воздействия на микроорганизм могут оказать бактерицидное или бактериостатическое действие. Бактерицидное действие приводит к гибели микроорганизма, так действуют, например, бета-лактамы, аминогликозиды. Бактериостатическое действие заключается во временном подавлении роста и размножения микроорганизмов (тетрациклины, сульфаниламиды). Клиническая эффективность средств бактериостатического действия зависит от активного участия в уничтожении микроорганизмов собственными защитными механизмами организма-хозяина. Более того, бактериостатический эффект может быть обратим: при отмене препарата микроорганизмы возобновляют свой рост, инфекция вновь дает клинические проявления. Поэтому бактериостатические средства следует применять дольше для обеспечения постоянного терапевтического уровня концентрации препарата в крови. Бактериостатические препараты не следует комбинировать с бактерицидными. Это объясняется тем, что бактерицидные средства эффективны в отношении активно развивающихся микроорганизмов, и замедление их роста и размножения статическими средствами создает устойчивость микроорганизмов к бактерицидным агентам. С другой стороны, сочетание двух бактерицидных агентов, как правило, бывает весьма эффективным.

На основании вышеизложенного, при тяжелых инфекционных процессах предпочтение отдается препаратам, которые имеют бактерицидный механизм действия и соответственно оказывают более быстрый фармакологический эффект. При легких формах могут быть использованы бактериостатические АМП, для которых фармакологический эффект будет отсрочен, что требует более поздней оценки клинической эффективности и более длительных курсов проводимой фармакотерапии.

*Шестой шаг* - из списка антибиотиков, составленного на втором, третьем, четвертом и пятом шагах, выбирают препараты, отвечающие требованиям по безопасности. Нежелательные побочные реакции (НПР) развиваются в среднем у 5% пациентов, получавших АМП, что в ряде случаев приводит к удлинению сроков лечения, увеличению стоимости лечения и, даже, летальному исходу. Например, использование эритромицина у беременных женщин в третьем триместре обуславливает возникновение у новорожденного ребенка пилороспазма, что в дальнейшем требует инвазивных методов обследования и коррекции возникшей НПР. В случае, если НПР развиваются при использовании ком-

бинации АМП, чрезвычайно сложно определить, каким именно препаратом они вызваны.

Седьмой шаг - среди препаратов, подходящих по эффективности и безопасности, предпочтение отдают средствам с более узким противомикробным спектром. Это снижает риск устойчивости патогенов.

Восьмой шаг - из оставшихся антибиотиков выбирают АМП с наиболее оптимальным путем введения. Путь введения должен быть оптимальным. Пероральный прием препарата допустим при умеренных инфекциях, особенно в амбулаторной практике. Парентеральное введение часто бывает необходимым при острых инфекционных состояниях, требующих экстренной терапии. Поражение некоторых органов требует особых путей введения, например в спинномозговой канал при менингите.

Соответственно для лечения той или иной инфекции перед врачом стоит задача определить наиболее оптимальный путь его введения для конкретного пациента. Классическим подходом является использование перорального пути введения при нетяжелых инфекциях, которые могут лечиться в амбулаторных условиях (например, острый цистит у небеременных женщин). В случае выбора данного пути введения врач должен быть уверен, что пациент принимает АМП в строгом соответствии с предписаниями. Так, например, всасывание некоторых препаратов (например, ампициллина) значительно снижается при приеме с пищей, в то время как для феноксиметилпенициллина подобная зависимость не отмечается. Кроме того, сопутствующий прием антацидов или железосодержащих препаратов значительно снижает абсорбцию фторхинолонов и тетрациклинов вследствие образования нерастворимых соединений - хелатов. Однако, не все АМП могут применяться перорально (например, цефтриаксон). Кроме того, для лечения пациентов с тяжелыми инфекциями чаще используется парентеральное введение препаратов, позволяющее достичь более высоких концентраций. Так, цефотаксима натрия может эффективно применяться внутримышечно, поскольку при этом пути введения достигаются её терапевтические концентрации в крови. В чрезвычайно редких случаях возможно интра-текальное или интравентрикулярное введение некоторых АМП (например, аминогликозидов, полимиксинов), которые плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, при терапии менингитов, вызванных множественно-резистентными штаммами. В то же время, в/м и в/в введение антибиотиков позволяет достигать терапевтических концентраций в плевральной, перикардиальной, перитонеальной или синовиальной полостях. Вследствие этого, введение препаратов непосредственно в вышеуказанные области не рекомендуется.

Девятый шаг – выбор АМП для которых допустима возможность использования ступенчатой АБТ. Самый простой способ добиться гарантированного введения нужного антибиотика больному – это парентеральное введение добросовестной медсестрой. Лучше использовать препараты, эффективные при одно- или двукратном введении. Однако парентеральный путь введения дороже приема внутрь, чреват постинъекционными осложнениями и некомфортен для пациентов. Такие проблемы можно обойти, если существуют пероральные антибиотики, удовлетворяющие предыдущим требованиям. Многие больные

вполне способны аккуратно принимать таблетки, особенно один или два раза в день. В этой связи особенно актуальным является использование ступенчатой терапии (в англоязычной литературе: sequential therapy, streamline therapy, step-down therapy, switch therapy, follow-on therapy, deescalation therapy). Ступенчатая терапия - двухэтапное применение антиинфекционных препаратов с переходом с парентерального на непарентеральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения антиинфекционного препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии. В США ступенчатая терапия одобрена FDA (Food and Drug Administration) и изложена в Общих рекомендациях этой организации по проведению клинических испытаний<sup>8</sup>. В зависимости от орального антибиотика выделяют 4 варианта ступенчатой терапии<sup>9</sup>.

- I – вариант. Парентерально и внутрь назначают один и тот же антибиотик, оральный антибиотик обладает хорошей биодоступностью;
- II - Парентерально и внутрь назначают один и тот же антибиотик - оральный препарат имеет низкую биодоступность;
- III - Парентерально и внутрь назначают разные антибиотики - оральный антибиотик обладает хорошей биодоступностью;
- IV - Парентерально и внутрь назначают разные антибиотики - оральный препарат имеет низкую биодоступность.

С теоретической точки зрения идеальным является первый вариант. Вторым вариантом ступенчатой терапии приемлем при инфекциях легкой или средней тяжести, когда возбудитель высоко чувствителен к применяемому оральному антибиотику, а у пациента нет иммунодефицита. На практике чаще всего используется третий вариант, так как не все парентеральные антибиотики имеют пероральную форму. По нашему мнению, оправданным является применение на втором этапе ступенчатой терапии орального антибиотика по крайней мере того же класса, что и парентеральный препарат, так как использование антибиотика другого класса может стать причиной клинической неэффективности вследствие резистентности к нему возбудителя, неэквивалентной дозы или новых нежелательных реакций.

Важным фактором при ступенчатой терапии является срок перевода пациента на пероральный путь введения антибиотика, ориентиром могут служить стадии инфекции<sup>10</sup>. R. Quintiliani и соавт. выделяют три стадии инфекционного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении:

- I стадия продолжается 2-3 дня и характеризуется нестабильной клинической картиной, возбудитель и его чувствительность к анти-

<sup>8</sup> Beam T., Gilbert D., Kunin C. General consideration for the clinical evaluation of anti-infective drug products. Clin. Infect. Dis., 1992, 15, S5-S32.

<sup>9</sup> Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. Clin. Drug Invest., 1996, 11 (Suppl 2), 1-9.

<sup>10</sup> Quintiliani R., Cooper B., Briceland L. et al. Economic impact of streamlining antibiotic administration. Am. J. Med., 1987, 82 (Suppl. 4A), 391-394.

биотику, как правило, не известны, антибактериальная терапия носит эмпирический характер, чаще всего назначают препарат широкого спектра действия.

- На II стадии клиническая картина стабилизируется или улучшается, возбудитель, и его чувствительность могут быть установлены, что позволяет провести коррекцию терапии.
- На III стадии (примерно через 7 дней от начала заболевания) наступает выздоровление, и антибактериальная терапия может быть завершена.

Выделяют клинические, микробиологические и фармакологические критерии перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии (таб. 1.5).

Таблица.1.5

**Критерии перевода больного на пероральный антибиотик<sup>11</sup>**

Основные (клинические)	Дополнительные	
	Микробиологические	Фармакологические
Температура тела <38°C в течении 24-48 ч	Возбудитель выделен или нет	Наличие соответствующего антибиотика
Тенденция к нормализации клинического анализа крови, СРБ	Известна чувствительность возбудителя к антибиотикам	Достаточная биодоступность антибиотика
Улучшение/стабилизация клинической картины	Моно- или комбинированная антибиотикотерапия	Спектр активности антибиотика
Возможность перорального приёма пищи и жидкости		
Отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ		
Низкая вероятность лекарственных взаимодействий		

Выбор оптимального антибиотика для ступенчатой терапии не является простой задачей.<sup>12</sup> Р. Jewesson приводит характеристики "идеального" перорального антибиотика для второго этапа ступенчатой терапии.

- Оральный антибиотик тот же, что и парентеральный.
- Доказанная клиническая эффективность при лечении данного заболевания.

<sup>11</sup> Nathwani D. Cost-effectiveness considerations for combination therapies. In: Antibiotic combination therapy - the role of ciprofloxacin. Cambridge Medical Publications, 1997, 19.

<sup>12</sup> Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. Clin. Drug Invest., 1996, 11 (Suppl 2), 1-9.

- Наличие различных оральных форм (таблетки, растворы и т.д.).
- Высокая биодоступность.
- Отсутствие лекарственных взаимодействий на уровне всасывания.
- Хорошая переносимость при пероральном приеме.
- Длительный интервал дозирования.
- Низкая стоимость.

Выбирая оральный антибиотик, необходимо учитывать его спектр активности, фармакокинетические характеристики, взаимодействие с другими препаратами, переносимость, а также достоверные данные о его клинической эффективности при лечении конкретного заболевания. Одной из наиболее важных характеристик оральных антибиотиков является показатель биодоступности (таб. 1.6).

Таблица. 1.6

**Биодоступность отдельных оральных антибиотиков<sup>13</sup>**

100-80%	80-50%	<50%
Цефаклор	Цефтибутен	Ампициллин
Цефалексин	Диклосациллин	Цефиксим
Хлорамфеникол		Цефподоксим
Ципрофлоксацин		Цефуроксим аксетил
Клиндамицин		Оксациллин
Доксициклин		Норфлоксацин
Офлоксацин		Феноксиметил-пенициллин
Амоксициллин		Эритромицин
Триметоприм		

Предпочтение следует отдавать препарату с наибольшей биодоступностью, ее необходимо учитывать и при определении дозы. При назначении антибиотика врач должен быть уверен, что его концентрация в очаге инфекции будет превосходить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя. Наряду с этим, следует учитывать такие фармакодинамические параметры, как время сохранения концентрации выше МПК, площадь под фармакокинетической кривой, площадь под фармакокинетической кривой выше МПК и другие. После выбора перорального антибиотика и перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии необходимо продолжать динамический контроль за его клиническим состоянием, переносимостью антибиотика и приверженностью к проводимой терапии.

*Основными ограничениями к проведению ступенчатой терапии связаны с тем, что существует риск клинической неэффективности вследствие снижения*

<sup>13</sup> Hamilton-Miller J. Switch therapy: the theory and practice of early change from parenteral to non-parenteral antibiotic administration. Clin. Microbiolog. Infection, 1996, 2, 12-19.

приверженности (compliance) пациента при приеме оральных антибиотиков (т.е. желания пациента выполнять рекомендации и назначения врача). Основными факторами, влияющими на этот показатель, являются свойства лекарственного препарата, характер заболевания (острое, хроническое), индивидуальные особенности пациента, поведение медицинского персонала. Приверженность зависит от кратности приема препарата, длительности курса, лекарственной формы, связи с приемом пищи, переносимости. Лекарственные взаимодействия, существенно влияя на биодоступность отдельных оральных антибиотиков, могут быть причиной снижения их эффективности. Причиной клинической неэффективности может быть заниженная доза перорального антибиотика, а в случае назначения на втором этапе препарата другого класса - резистентность к нему возбудителя и/или нежелательные реакции, которые потребуют отмены антибиотика.

Однако ступенчатая терапия обеспечивает клинические и экономические преимущества как пациенту, так и лечебному учреждению. Преимущества для пациента связаны, с уменьшением количества инъекций, что делает лечение более комфортным и уменьшает риск возникновения постинъекционных осложнений - флебитов, постинъекционных абсцессов, катетер-ассоциированных инфекций. В случае положительной динамики заболевания и отсутствия необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях, требующих пребывания пациента в стационаре, он может выписаться раньше и продолжать лечение в домашних условиях, что благоприятно сказывается на психоэмоциональном состоянии больного. Сокращение срока госпитализации позволяет снизить частоту нозокомиальной инфекции.

Таким образом, ступенчатая терапия может применяться в любых лечебных учреждениях, она не влечет за собой дополнительных вложений и затрат, а требует лишь изменения привычных подходов врачей к проводимой антибактериальной терапии<sup>14</sup>. Основной причиной отсутствия внедрения в ЛПУ антибактериальной ступенчатой терапии являются проблемы связанные с неоплатой ФОМС пролеченных случаев в связи с ранней выпиской пациентов, а на амбулаторном этапе необходимостью приобретения АМП самим пациентом.

Десятый шаг - из оставшихся антибиотиков выбирают самый дешевый.

За исключением бензилпенициллина, сульфаниламидов и тетрациклинов, АМП являются дорогостоящими препаратами. Вследствие этого, нерациональное использование комбинаций может привести к существенному и неоправданному увеличению стоимости терапии пациентов.

Одиннадцатый шаг - обеспечить наличие нужного препарата. Если предыдущие и последующие шаги касаются медицинских вопросов, то здесь нередко возникают организационные проблемы. Все размышления о рациональной антибиотикотерапии могут заменяться назначением тех лекарств, которые закуплены заведующим больничной аптекой, или есть в списке льготных рецептов, или устраивают пациента по цене. Поэтому если врач не прилагает уси-

---

<sup>14</sup> Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. «Клиническая фармакология и терапия», 1997; т.6, №4.



лий по убеждению людей, от которых зависит наличие требуемых препаратов, то все описанные ранее шаги не нужны.

Двенадцатый шаг - определить эффективность антибиотикотерапии. Основным методом оценки эффективности антимикробной терапии у конкретного пациента является мониторинг клинических симптомов и признаков заболевания на 3 сутки «правило 3-го дня». Его суть в том, чтобы на вторые - третьи сутки оценить, есть ли у пациента положительная динамика. Например, можно оценить, как себя ведет температурная кривая. Для некоторых антибиотиков (например, аминогликозидов) рекомендуется проводить мониторинг сыровоточных концентраций с целью профилактики развития токсических эффектов, особенно, у пациентов с нарушениями функции почек.

Тринадцатый шаг – необходимость в комбинированной АМТ.

Несмотря на то, что большинство инфекционных заболеваний может успешно лечиться одним препаратом, существуют определённые показания для назначения комбинированной терапии.

При комбинировании нескольких АМП, возможно получение *in vitro* различных эффектов в отношении определенного микроорганизма (рис. 1.4):

- Аддитивный (индифферентный) эффект;
- Синергизм;
- Антагонизм.

Об аддитивном эффекте говорят в случае, если активность АМП в комбинации эквивалентна их суммарной активности. Потенцированный синергизм означает, что активность препаратов в комбинации выше их суммарной активности. Если два препарата являются антагонистами, то их активность в комбинации ниже по сравнению с отдельным применением.

*В зависимости от механизма действия все АМП можно подразделить на три группы.*

- I-группа антибиотиков, нарушающие синтез микробной стенки во время митоза. Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы (тиенам, меропенем), монобактамы (азтреонам), ристомицин, гликопептидные препараты (ванкомицин, тейкопланин).
- II-группа антибиотиков, нарушающие функцию цитоплазматической мембраны. Полимиксины, полиеновые препараты (нистатин, леворин, амфотерицин В), аминогликозиды (канамицин, гентамин, нетилмицин), гликопептиды.
- III-группа антибиотиков, нарушающие синтез белков и нуклеиновых кислот. Левомецетин, тетрациклин, линкозамиды, макролиды, рифампицин, фузидин, гризеофульвин, аминогликозиды.

При совместном назначении антибиотиков из I группы возникает синергизм по типу суммации (1+1=2).

*Препараты I группы можно комбинировать с препаратами II группы, при этом происходит потенцирование их эффектов (1+1=3), но нельзя с препаратами III группы, которые нарушают деление микробных клеток.*

Антибиотики II группы можно комбинировать друг с другом и с препаратами I и III групп. Однако все эти комбинации потенциально токсичные, и суммация терапевтического эффекта вызовет суммацию токсического действия.

Антибиотики III группы можно комбинировать друг с другом, если они влияют на различные субъединицы рибосом, при этом происходит суммация эффектов.

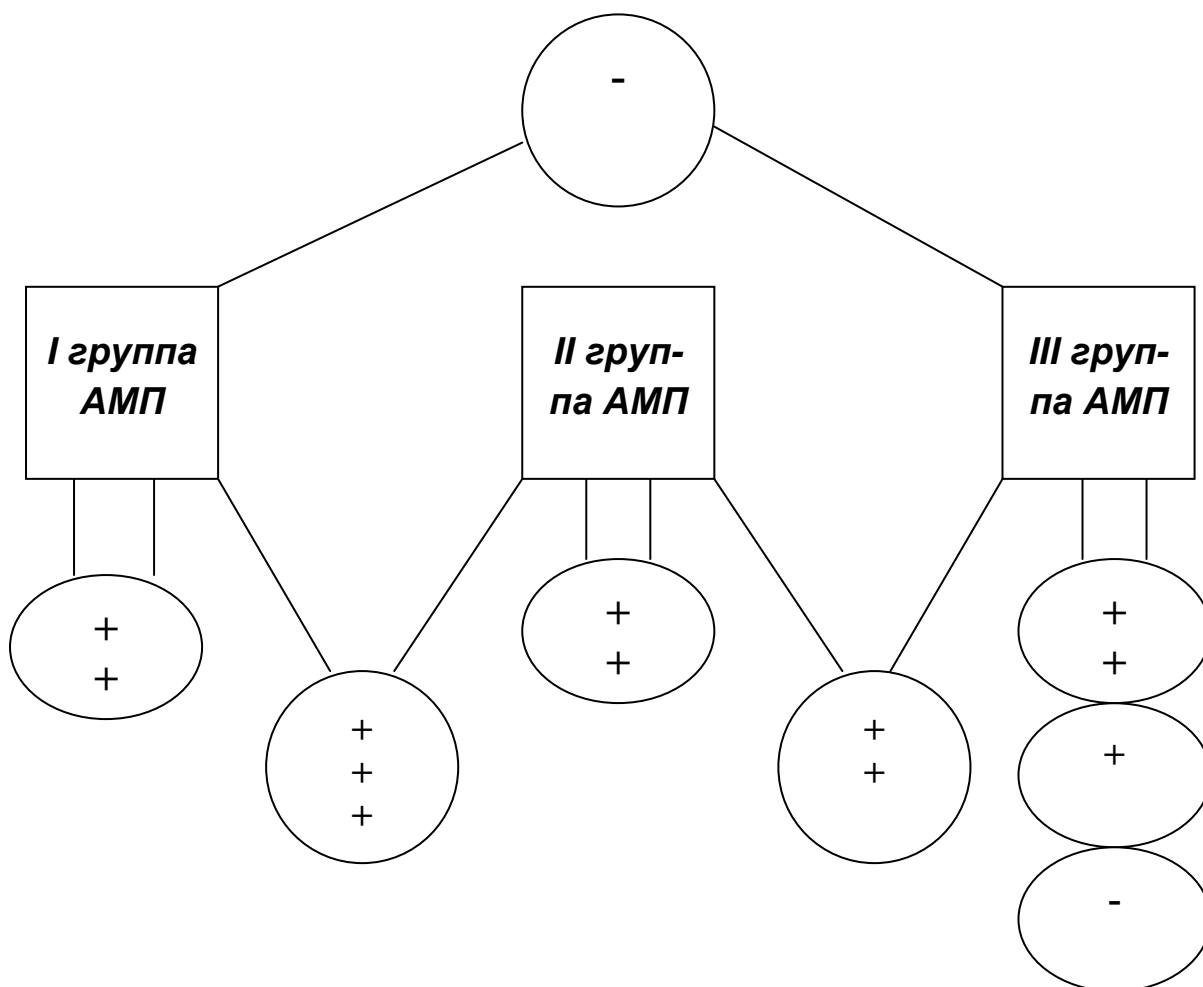


Рис. 1.4 Возможные варианты фармакологического эффекта при сочетанном применении АМП.

Субъединицы рибосом.

- Левомецетин - 50 S субъединица
- Линкомицин - 50 S субъединица
- Эритромицин - 50 S субъединица
- Азитромицин - 50 S субъединица
- Рокситромицин - 50 S субъединица
- Фузидин - 50 S субъединица
- Гентамицин - 30 S субъединица
- Тетрациклин - 30 S субъединица

В противном случае, если два АМП действуют на одинаковую субъединицу рибосом, то происходит индифференция ( $1+1=1$ ), или антагонизм ( $1+1=0,75$ ).

Существуют пять основных показателей для использования комбинации АМП.

*Профилактика возникновения резистентности микроорганизмов к АМП.* Несмотря на то, что данное показание является основным при использовании комбинации АМП, преимущества в профилактике возникновения резистентности были доказаны только при туберкулезе и при инвазивной синегнойной инфекции. Это же показание лежит в основе использования рифампицина в комбинации с другими АМП для лечения стафилококковых инфекций. Комбинация фторхинолонов и рифампицина предотвращает резистентность к обоим препаратам при использовании у пациентов отделений трансплантации со стафилококковыми инфекциями.

*Наличие полимикробных инфекций.* При ряде полимикробных инфекций достаточно использования монотерапии антибиотиками. В то же время, в некоторых случаях (например, при интраабдоминальных инфекциях), вызванных смешанной аэробной и анаэробной микрофлорой, целесообразно использование комбинаций препаратов. При этом необходимо отметить, что подобному подходу существует альтернативы в виде назначения карбапенемов (например, имипенема), ингибиторзащищённых пенициллинов (например, пиперациллина/тазобактама) или "антианаэробных" фторхинолонов (моксифлоксацина).

*Эмпирическая терапия.* У пациентов с нейтропениями или инфекциями неясной этиологии, у которых необходимо начинать терапию до получения результатов микробиологического исследования, целесообразно назначение комбинации АМП, позволяющей охватить возможно более широкий спектр предполагаемых возбудителей. В последующем после получения результатов микробиологического исследования часто возможен перевод пациента на монотерапию. Появление в последние годы препаратов "ультраширокого" спектра действия (карбапенемов и "антианаэробных" фторхинолонов) позволяет в ряде случаев с самого начала использовать монотерапию. Однако, в настоящее время рекомендовать монотерапию в качестве эмпирической терапии в большинстве случаев пока является преждевременным.

*Снижение токсичности.* Некоторые АМП являются потенциально токсичными (например, аминогликозиды), поэтому ранее комбинированная терапия рассматривалась в качестве инструмента, позволяющего снижать дозы подобных антибиотиков. Однако, в настоящее время нет данных контролируемых рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих о целесообразности снижения дозы препарата при его использовании в комбинации для уменьшения его токсичности.

*Синергизм.* Использование комбинаций АМП, обладающих синергизмом *in vitro*, для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами со сниженной чувствительностью, является чрезвычайно привлекательным. Однако, в условиях *in vivo* только при ограниченном числе инфекций комбинированная терапия оказалась более эффективной, чем монотерапия. Одним из наиболее показательных примеров является терапия энтерококкового эндокардита. Лечение данного заболевания пенициллином в монотерапии приводит к высокой частоте неэффективности вследствие того, что энтерококки имеют сниженную природ-

ную чувствительность к данному препарату. Добавление к пенициллину гентамицина или стрептомицина приводит и *in vitro*, и *in vivo* к синергизму с достижением клинической эффективности, аналогичной таковой при стрептококковом эндокардите. Более высокая клиническая эффективность комбинаций, обладающих синергизмом, по сравнению с монотерапией, была наглядно продемонстрирована у пациентов с иммунодефицитными состояниями.

*Антагонизм.* В медицинской литературе существует большое количество примеров антагонизма АМП. Так в 1951 г. было продемонстрировано, что монотерапия пневмококкового менингита пенициллином была более эффективна, чем комбинированное использование пенициллина с хлортетрациклином (летальность составила соответственно 21% и 79%).

Четырнадцатый шаг - продолжить терапию или при необходимости скорректировать ее. Если на предыдущем шаге выявлена положительная динамика, то лечение продолжается. А если нет, то антибиотики надо менять.

Замена одного АМП другим оправдана в следующих случаях:

- при неэффективности лечения;
- при развитии угрожающих здоровью или жизни пациента нежелательных реакциях, которые вызваны антибиотиком;
- при применении препаратов, имеющих ограничения по длительности применения, например у аминогликозидов.

В ряде случаев приходится пересмотреть всю тактику ведения больных, включая уточнение диагноза. Если нужно выбрать новый препарат, следует вернуться на шаг номер один и вновь составить список микробов, находящихся под подозрением. К этому времени могут подоспеть микробиологические результаты. Они помогут, если лаборатория сумела идентифицировать возбудителей и есть доверие к качеству анализов. Однако даже хорошая лаборатория далеко не всегда может выделить патогенов, и тогда составление перечня вероятных возбудителей вновь проходит умозрительно. Затем повторяются все остальные шаги, с первого по двенадцатый. То есть алгоритм выбора антибиотиков работает в виде замкнутого цикла, до тех пор пока сохраняется необходимость в назначении противомикробных средств.

Хочется напомнить, самое простое при смене АМП его поменять, а самое сложное понять, почему возникла, необходимость смены АМП (значимые взаимодействия АМП с другими препаратами, неадекватный выбор, низкая комплаентность пациента, низкие концентрации в поврежденных органах и др).

*Заключение.*

На бумаге алгоритм выглядит очень громоздким, на самом деле при не большой практике вся эта цепочка размышлений прокручивается в уме быстро и почти автоматически. Естественно, некоторые этапы назначения антибиотиков происходят не в мыслях, а требуют реального взаимодействия между несколькими людьми, например, между врачом и пациентом, или медсестрой, или заведующим больничной аптеки. В этой связи, мы предлагаем графическую структуру данного алгоритма (Рис. 1.5).



Рис. 1.5 Разработка мероприятий для устранения выявленных проблем при проведении антибиотикотерапии ЛПУ.

## Глава 2.

### Клиническая фармакология $\beta$ -лактамным антимикробных средств.

К числу наиболее часто используемых, антибактериальных препаратов относятся  $\beta$ -лактамные антибиотики, макролиды, аминогликозиды, фторхинолоны (во взрослой практике) и сульфаниламидные препараты.

$\beta$ -лактамные антибиотики (БЛА) объединяет наличие в химической структуре  $\beta$ -лактамного кольца. К этому классу относятся пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы (Таблица 2.1).

Таблица 2.1

#### Классификация пенициллинов

<b>Природные:</b>			
<i>Парентерального введения (кислото-неустойчивые)</i>		<i>Энтерального введения (кислото-устойчивые)</i>	
<u>Короткой длительности</u>	<u>Длительного действия</u>		
Бензилпенициллина натриевая соль	Бензилпенициллин прокаин	Феноксиметилпенициллин	
Бензилпенициллина калиевая соль	Бициллин 1, 3, 5	Бензатин феноксиметилпенициллин	
<b>Полусинтетические:</b>			
<i>Пенициллиназо-стабильные</i>	<i>Аминопенициллины</i>	<i>Карбоксипенициллины</i>	<i>Уреидопенициллины</i>
оксациллин	ампициллин	карбенициллин	азлоциллин
	амоксициллин	тикарциллин	мезлоциллин
			пиперациллин
<b>Комбинированные препараты:</b>			
	Ампициллин / сульбактам	Тикарциллин / клавуланат	
	Амоксициллин / клавуланат	Пиперациллин / тазобактам	
	Амоксициллин / сульбактам		

#### Механизмы действия БЛА и устойчивости к ним микроорганизмов

Общим фрагментом в химической структуре БЛА является бета-лактамное кольцо, именно с его наличием связана микробиологическая активность этих препаратов.

Мишенью действия БЛА в микробной клетке являются ферменты транс- и карбоксипептидазы (пенициллинсвязывающие белки - ПСБ), участвующие в синтезе основного компонента наружной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов - пептидогликана. Связывание БЛА с ферментами ведет к инактивации последних, нарушению синтеза пептидогликана и, как следствие, прекращению роста и последующей гибели микробной клетки (рис. 2.1).

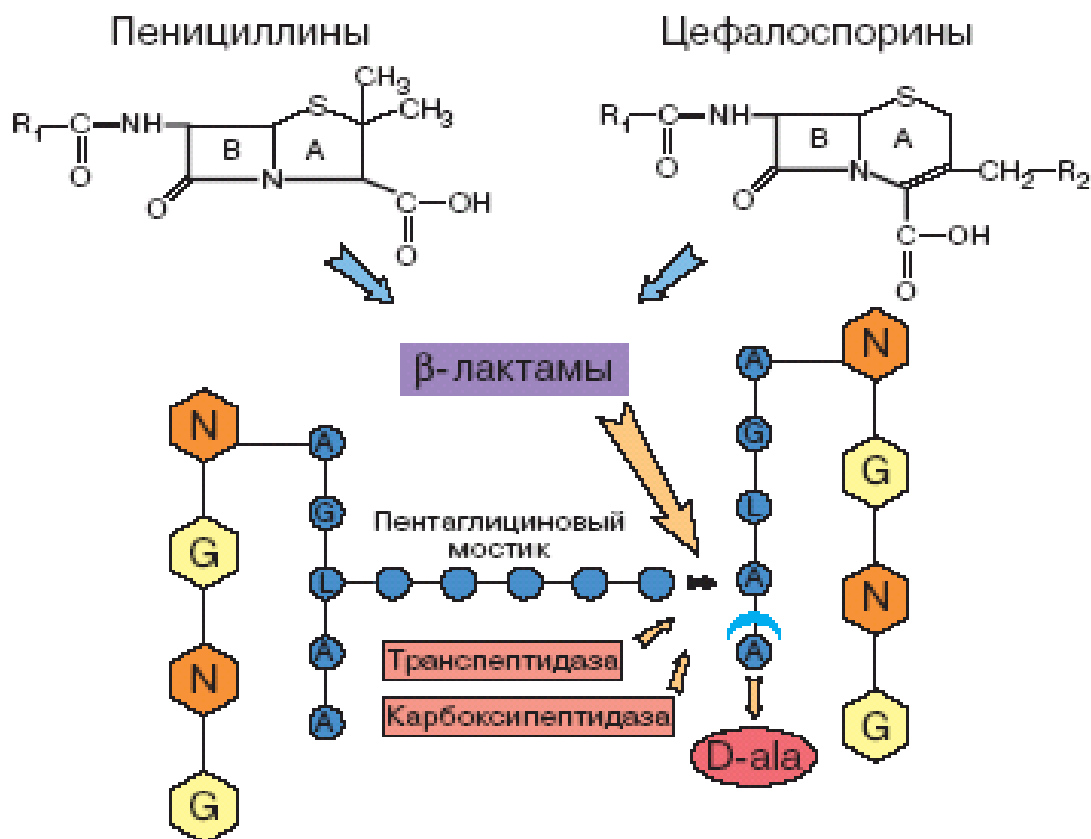


Рис. 2.1 Механизм действия  $\beta$ -лактамных антибиотиков.

Нарушение синтеза клеточной стенки под действием  $\beta$ -лактамов объясняет подавление роста бактерий, а бактерицидный эффект обусловлен непрямыми механизмами (в основном, активацией мембран-ассоциированных аутолитических ферментов, разрушающих клетку).

В целом следует отметить, что  $\beta$ -лактамны активны только в отношении интенсивно делящихся бактерий.

Поскольку пептидогликан является обязательным компонентом микробной клетки, все микроорганизмы в той или иной степени чувствительны к антибиотикам этого класса.

Однако на практике реальная активность БЛА ограничивается их концентрациями в крови или очаге инфекции.

Если ПСБ не угнетаются при концентрациях антибиотиков, реально достижимых в организме человека, то говорят о природной устойчивости микроорганизма.

Однако истинной природной резистентностью к БЛА обладают только микоплазмы, так как у них отсутствует пептидогликан - мишень действия антибиотиков.

Кроме уровня природной чувствительности (или резистентности), клиническую эффективность БЛА определяет наличие у микроорганизмов приобретенной устойчивости.

Приобретенная резистентность формируется при изменении одного из параметров, определяющих уровень природной чувствительности микроорганизма. Ее механизмами могут быть:

- ✓ Снижение аффинности ПСБ к антибиотикам (модификация ПСБ).
- ✓ Снижение проницаемости внешних структур микроорганизма.
- ✓ Появление новых бета-лактамаз или изменение характера экспрессии имеющихся.

*Ведущим механизмом формирования резистентности микроорганизмов к пенициллинам является выработка ими особых ферментов – b-лактамаз, разрушающих b-лактаманное кольцо. По данному механизму сформировалась резистентность стафилококков, частота распространения, в настоящее время, достигла более 90%. Отмечается высокая устойчивость среди гонококков (более 70%), что связано с модификацией ПСБ. В мире наблюдается рост резистентности пневмококков (до 56% в отдельных регионах), однако в нашей стране этой проблемы пока нет, устойчивость пневмококка стабильно не превышает 10%.*

Пенициллины широко используются в клинической практике, как у взрослых, так и у детей, большинство из них разрешено для использования при беременности и кормлении грудью.

**Общие свойства:**

- Бактерицидное действие.
- Низкая токсичность.
- Выведение в основном через почки.
- Широкий диапазон дозировок.
- Перекрестная аллергия между всеми пенициллинами и частично цефалоспорины и карбапенемами.
- Широкий терапевтический диапазон;
- Наличие препаратов для парентерального введения и приема внутрь.

## **2.1 ПРИРОДНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ**

Природные пенициллины имеют узкий спектр активности, действуя преимущественно на непродуцирующую b-лактамазы грамположительную и анаэробную флору, спирохеты, а также некоторые грамотрицательные кокки семейства нейссерий.

### **Бензилпенициллин**

**Синоним:** Пенициллин

Первый природный антибиотик, который продолжает оставаться одним из основных антибактериальных препаратов.

### **Достоинства**

- Мощное бактерицидное действие в отношении ряда клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки и др.) (таб.2.2).
- Низкая токсичность.
- Низкая стоимость.

### **Недостатки**

- Приобретенная резистентность стафилококков, пневмококков, гонококков, бактероидов.
- Высокая степень аллергических реакций, перекрестная со всеми пенициллинами.



## Спектр активности

Грам (+) кокки:	Стрептококки (особенно БГСА), включая пневмококки; энтерококки (устойчивы к низким концентрациям); стафилококки, однако большинство штаммов ( <i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> ) устойчивы, так как вырабатывают β-лактамазы.
Грам (-) кокки:	Менингококки; Гонококки (в большинстве случаев устойчивы).
Грам (+) палочки:	Листерии, возбудители дифтерии, сибирской язвы.
Спирохеты:	Бледная трепонема, лептоспиры, боррелии.
Анаэробы:	Спорообразующие - клостридии; Неспорообразующие - пептококк, пептострептококки, фузобактерии (основной представитель неспорообразующих анаэробов кишечника <i>B.fragilis</i> устойчив); Актиномицеты.

**Фармакокинетика**

Типичный класс АМП с время-зависимым действием.

Скорость гибели бактерий почти не изменяется при ↑ концентрации > 4 раз выше минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Целью лечения является поддержание концентрации препаратов выше МПК (Т > МПК) > 40-50% времени интервала дозирования.

Пенициллин разрушается в кислой среде желудка и β-лактамазами кишечной флоры, поэтому не применяется внутрь.

При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, создавая высокие концентрации во многих тканях и органах. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Плохо проходит через гематоэнцефалический и гематофтальмический барьеры, а также в предстательную железу. При менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается.

Пенициллин не метаболизируется, выводится из организма почками в неизменном виде. Период полувыведения составляет 30 минут, при тяжелой почечной недостаточности может возрастать до 10 часов, что требует коррекции дозы.

**Нежелательные реакции**

- Аллергические реакции: сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия. Наиболее опасен анафилактический шок, дающий до 10% летальности. *Меры профилактики*: тщательный сбор анамнеза, использование свежеприготовленных растворов пенициллина, наблюдение за пациентом в течение 30 мин после первого введения.

- Местнораздражающее действие, особенно при внутримышечном введении калиевой соли.
- Нейротоксичность: судороги (чаще у детей), при применении высоких доз пенициллина, особенно при почечной недостаточности, при эндолюмбальном введении более 10 тыс ЕД натриевой соли пенициллина.
- Нарушения электролитного баланса - гиперкалиемия при использовании высоких доз калиевой соли у пациентов с почечной недостаточностью (1 млн ЕД содержит 1,7 ммоль калия). У пациентов с сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли возможно усиление отеков (1 млн ЕД содержит 2,0 ммоль натрия).

#### **Лекарственные взаимодействия**

I. В случае сочетания с макролидами или тетрациклинами (например, при внебольничной пневмонии) отмечается аддитивный эффект. Существовавшие ранее предположения о возможном антагонизме между пенициллином и этими препаратами не подтвердились.

II. Не рекомендуется сочетать пенициллин с сульфаниламидами вследствие микробиологического антагонизма и возрастания риска аллергических реакций.

III. Синергизм при сочетании с аминогликозидами, но их *нельзя смешивать в одном шприце или инфузионной системе*, так как при этом отмечается инактивация аминогликозидов.

IV. Пероральные пенициллины могут снижать эффективность оральных контрацептивов из-за нарушения энтерогепатической циркуляции.

#### **Показания**

- Инфекции, вызванные бета-гемолитическим стрептококком А (БГСА): тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка.
- Внебольничная пневмококковая пневмония.
- Менингит у детей старше 2 лет и у взрослых.
- Бактериальный эндокардит - обязательно в сочетании с гентамицином или стрептомицином.
- Сифилис.
- Лептоспироз.
- Боррелиоз (болезнь Лайма).
- Сибирская язва
- Анаэробные инфекции: клостридиальные - газовая гангрена, столбняк; неклостридиальные (вызванные неспорообразующими анаэробами) при локализации процесса выше диафрагмы.
- Актиномикоз.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые*

При инфекциях средней тяжести и высокой чувствительности микрофлоры - 2-4 млн ЕД/сут в 4 введения внутримышечно. При тонзиллофарингите - 500 тыс ЕД каждые 8-12 ч в течение 10 дней. При тяжелых инфекциях - 6-12 млн ЕД/сут, внутримышечно или внутривенно каждые 4-6 ч.

При локализации инфекции в труднодоступном для пенициллина месте

(менингит, эндокардит) - 18-24 млн ЕД/сут, в 6 введений внутривенно или/и внутримышечно.

#### *Дети*

Внутривенно или внутримышечно - 50-100 тыс ЕД/кг/сут в 4 введения, при тонзиллофарингите по 25-50 тыс ЕД/кг в сутки каждые 12 ч в течение 10 дней. При менингите - 300-400 тыс ЕД/кг/сут в 6 введений внутривенно и/или внутримышечно.

#### **Формы выпуска**

Флаконы по 125, 250, 500 тыс и 1 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций в виде натриевой или калиевой соли.

### **Феноксиметилпенициллин**

**Синоним:** Мегациллин

По спектру активности не отличается от пенициллина, но более стабилен при приеме внутрь.

Всасывается в ЖКТ на 60%, причем пища мало влияет на биодоступность.

Высоких концентраций препарата в крови не создается; прием 0,5 г феноксиметилпенициллина внутрь примерно соответствует введению 300 тыс ЕД пенициллина.  $T_{1/2}$  - около 1 ч.

#### **Нежелательные реакции**

- Аллергические реакции
- Диспептические расстройства.

#### **Показания**

- Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:
- Тонзиллофарингит;
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки.
- Профилактика пневмококковых инфекций у лиц после спленэктомии.

#### **Дозировка**

##### *Взрослые*

По 0,25-0,5 г каждые 6 ч. При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25 г каждые 8 ч или по 0,5 г каждые 12 ч, обязательно в течение 10 дней. Для профилактики ревматической лихорадки по 0,25 г каждые 12 ч. Принимать внутрь за 1 ч до еды.

##### *Дети*

Внутрь - 30-50 мг/кг/сут в 3-4 приема. При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25 г каждые 12 ч, обязательно в течение 10 дней.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,1 г, 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; сироп; гранулы для приготовления суспензии.

### **Бензатин феноксиметилпенициллин**

**Синоним:** Оспен

Является производным феноксиметилпенициллина. По сравнению с ним

более стабилен в ЖКТ, быстрее всасывается. Биодоступность не зависит от пищи.

### **Показания**

- Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести;
- Тонзиллофарингит;
- Инфекции кожи и мягких тканей.

### **Дозировка**

#### **Взрослые**

Внутрь - 3 млн ЕД/сут в 3-4 приема, независимо от еды.

#### **Дети до 10 лет**

Внутрь - 50-100 тыс ЕД/кг/сут в 3-4 приема.

#### **Дети старше 10 лет**

Внутрь - 3 млн ЕД/сут в 3-4 приема.

### **Формы выпуска**

Таблетки по 250 тыс и 500 тыс ЕД; суспензия 750 тыс ЕД/5 мл.

## **2.2 ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕНИЦИЛЛИНА**

К пролонгированным препаратам пенициллина (депо-пенициллинам) относятся:

- Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль бензилпенициллина), который имеет среднюю продолжительность действия (около 24 ч),
- Бензатин бензилпенициллин, обладающий длительным действием (до 1-2 недель), а также комбинированные препараты.

Эти препараты медленно всасываются при внутримышечном введении и не создают высоких концентраций в крови.

### **Нежелательные реакции**

- Аллергические реакции
- Болезненность, инфильтраты на месте внутримышечного введения.
- Синдром Онэ (Hoigne) - ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию.
- Синдром Николау (Nicholau) - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.

*Профилактика сосудистых осложнений:* строгое соблюдение техники введения - внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы с помощью широкой иглы, при обязательном горизонтальном положении пациента. Перед введением необходимо потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться в том, что игла не находится в сосуде.

### **Показания**

Инфекции, вызванные высокочувствительными к пенициллину микроорганизмами:

- Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит;
- Сифилис.
- Профилактика сибирской язвы после контакта со спорами (бензилпенициллин прокаин)

- Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки, рецидивирующей рожы.

### **Бензилпенициллин прокаин**

При внутримышечном введении терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 12-24 ч, однако концентрации ниже, чем при введении эквивалентной дозы бензилпенициллина натриевой или калиевой соли.  $T_{1/2}$  - 24 ч.

Применяется при нетяжелой пневмококковой пневмонии, стрептококковом тонзиллофарингите (альтернатива бензилпенициллину при невозможности выполнения частых инъекций).

Обладает местноанестезирующим действием, противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин).

#### **Дозировка**

Взрослые

Внутримышечно - 600 тыс-1,2 млн ЕД/сут в 1-2 введения. Для профилактики сибирской язвы - по 1,2 млн ЕД каждые 12 ч в течение 2 мес.

Дети

Внутримышечно - 50-100 тыс ЕД/кг/сут в 1-2 введения. Для профилактики сибирской язвы - по 25 тыс ЕД/кг каждые 12 ч в течение 2 мес.

#### **Формы выпуска**

Флаконы по 300 тыс, 600 тыс и 1,2 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций.

### **Бензатин бензилпенициллин**

**Синоним:** Бициллин-1, Экстенциллин, Ретарпен

Действует более длительно, чем бензилпенициллин прокаин, до 1-2 недель. После внутримышечного введения пиковая концентрация отмечается через 24 ч у детей и через 48 ч у взрослых.  $T_{1/2}$  – около 5 дней.

#### **Дозировка**

Взрослые

По 1,2-2,4 млн ЕД однократно; при сифилисе - 2,4 млн ЕД/сут каждые 5-7 дней (2-3 введения); для профилактики ревматической лихорадки и рецидивирующей рожы - 1,2-2,4 млн ЕД 1 раз в месяц. Препарат вводится строго внутримышечно.

Дети

Внутримышечно - 1,2 млн ЕД однократно; для профилактики ревматической лихорадки - 600 тыс-1 млн ЕД 1 раз в месяц.

#### **Формы выпуска**

Флаконы по 300 тыс, 600 тыс, 1,2 млн и 2,4 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций.

### **Бициллин-3**

Состав: бензилпенициллина калиевая соль, бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин в равных количествах. Не имеет преимуществ пе-

ред бензатин бензилпенициллином.

#### **Дозировка**

Взрослые и дети

Внутримышечно - 1,2 млн ЕД однократно.

#### **Формы выпуска**

Флаконы по 300 тыс, 600 тыс, 900 тыс и 1,2 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций.

#### **Бициллин-5**

Состав: 1 часть бензилпенициллин прокаина, 4 части бензатин бензилпенициллина. Не имеет преимуществ перед бензатин бензилпенициллином.

#### **Дозировка**

Взрослые и дети

Внутримышечно - 1,5 млн ЕД однократно; для профилактики ревматической лихорадки - 1,5 млн ЕД 1 раз в месяц.

#### **Формы выпуска**

Флаконы по 1,5 млн ЕД пор. для приготовления раствора для инъекций.

### **2.3 АНТИСТАФИЛОКОККОВЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ**

Антибиотики данной группы устойчивы к действию пенициллиназы, которую продуцируют более 90% штаммов золотистого стафилококка, поэтому применяются при стафилококковых инфекциях.

Спектр противомикробного действия этих препаратов сходен с природными пенициллинами, однако они уступают им в антимикробной активности.

Единственным преимуществом является стабильность в отношении стафилококковых бета-лактамаз, в связи с чем эти полусинтетические пенициллины считаются препаратами выбора при лечении доказанной или предполагаемой стафилококковой инфекции (кожи и мягких тканей, костей и суставов, при эндокардите и абсцессе мозга).

#### **Оксациллин**

##### **Спектр активности**

Главное клиническое значение имеет активность против пенициллинорезистентных штаммов золотистого стафилококка (PRSA).

В то же время, он значительно слабее действует на пенициллиночувствительные микроорганизмы, особенно на стрептококки и пневмококки.

Практически не активен против гонококка и энтерококка.

Серьезной клинической проблемой является распространение нозокомиальных (госпитальных) штаммов золотистого стафилококка (более 30%), устойчивых к оксациллину. Такие метициллинорезистентные штаммы *S.aureus*, обозначаемые аббревиатурой MRSA (по названию первого антистафилококкового пенициллина – метициллина), устойчивы ко всем пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам, макролидам и многим другим антибиотикам.

##### **Фармакокинетика**

Оксациллин устойчив в кислой среде, но плохо всасывается в ЖКТ – все-

го на 20–30% при приеме натощак и еще меньше после еды.

При приеме оксациллина внутрь в крови создаются не высокие концентрации, поэтому его следует применять только парентерально.

Частично метаболизируется в печени (до 45%) и имеет двойной путь элиминации – через почки и через билиарную систему, поэтому не кумулирует при почечной недостаточности. Период полувыведения – 0,5–1 час.

### **Нежелательные реакции**

Диспептические расстройства, реже нейтропения, снижение уровня гемоглобина. При использовании в дозах более 6 г в сутки может отмечаться повышение активности трансаминаз печени, иногда сопровождаемое лихорадкой, тошнотой, рвотой, эозинофилией.

### **Показания**

Оксациллин применяется при стафилококковых инфекциях кожи и мягких тканей, остеомиелите, эндокардите. Не рекомендуется использовать при инфекциях другой этиологии (например, стрептококковых).

С учетом низкой биодоступности оксациллина, назначаемого внутрь, при тяжелых инфекциях его следует применять только парентерально.

### **Дозировка**

Взрослые.

4 г. – 12 г. в сутки в/м, в 4-6 введений, перорально 0,5-1,0 в 4 приема за 1 час до еды.

Дети.

Парентерально 200-300 мг/кг/сут в 4-6 введений; в/м, в/в. Внутрь 40-60 мг/кг в сутки в 3-4 приема (не более 1,5 г/сут).

## **2.4 ПЕНИЦИЛЛИНЫ С РАСШИРЕННЫМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ**

Группа представлена полусинтетическими аминопенициллинами – *ампициллином* и *амоксициллином*. В отличие от природных и антистафилококковых пенициллинов они активны против некоторых аэробных грамотрицательных бактерий, не продуцирующих β-лактамазы.

### **Ампициллин**

Основной пенициллин расширенного спектра для парентерального применения.

### **Спектр активности**

Главная особенность – действие на ряд грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, индолотрицательный протей) и гемофильную палочку (*H. influenzae*).

Следует учитывать, что в процессе многолетнего применения ампициллина многие штаммы перечисленных микроорганизмов выработали к нему резистентность.

По активности против кокковой флоры ампициллин близок пенициллину, несколько лучше действует на энтерококки, но хуже на стрептококки.

Инактивируется стафилококковой пенициллиназой, поэтому не действует на PRSA.

Обладает высокой активностью против листерий.

Природной устойчивостью к ампициллину обладают клебсиелла, энтеробактер, серрация и многие другие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций.

### **Фармакокинетика**

При приеме натощак ампициллин всасывается в ЖКТ на 30–40%. Пища почти в 2 раза снижает его биодоступность. Хорошо всасывается при внутримышечном введении. Распределяется в организме аналогично пенициллину.

Выводится преимущественно с мочой и частично с желчью. Период полувыведения – 1 час, при тяжелой почечной недостаточности возрастает до 8–10 часов, поэтому режим дозирования в этом случае требует коррекции.

### **Нежелательные реакции**

Кроме свойственных всем пенициллинам аллергических реакций, ампициллин у 5–10% пациентов может вызывать макулопапулезную ("ампициллиновую") сыпь, которая не является аллергической, обычно не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата.

У пациентов с инфекционным мононуклеозом сыпь отмечается почти в 100% случаев. Риск ее развития возрастает также при цитомегалии, хроническом лимфолейкозе и сопутствующем приеме аллопуринола.

Со стороны ЖКТ могут отмечаться различные диспептические и диспепсические расстройства, чаще всего диарея.

### **Показания**

- ЛОР-инфекции (средний отит, синусит),
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония),
- кишечные инфекции (чаще при шигеллезе),
- инфекции желчевыводящих и мочевыводящих путей (острый цистит, пиелонефрит).

В связи с довольно высокой распространенностью  $\beta$ -лактамазопродуцирующих штаммов многих возбудителей инфекций дыхательных (*H. influenzae*) и мочевыводящих путей (кишечная палочка, протей, клебсиелла) возможность эмпирического назначения ампициллина определяется особенностями резистентности микрофлоры в конкретном регионе.

- Ампициллин применяется для лечения менингита, в том числе листериозного.
- Как альтернатива бензилпенициллину ампициллин может использоваться при инфекционном эндокардите в сочетании с гентамицином или стрептомицином.

С практической точки зрения очень важно то, что пероральный прием ампициллина при лечении большинства инфекций (кроме кишечных) может быть малоэффективным в связи низкой биодоступностью.

Для внутримышечного введения ампициллин следует разводить водой для инъекций (но не новокаином!), а для внутривенного он растворяется в 0,9% растворе натрия хлорида.

Использовать необходимо свежеприготовленные растворы, так как при



хранении более 1 часа активность препарата резко снижается.

### **Дозировка**

*Внутрь.* Взрослые: 0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до еды. Дети: 30-50 мг/кг/сут в 4 приема. *Парентерально.* Взрослые: 2-6 г/сут в 4 введения; при менингите и эндокардите - 8-12 г/сут в 4-6 введений. Дети: старше 1 мес: 50-100 мг/кг/сут в 4 введения; при менингите - 0,3 г/кг/сут в 6 введений.

### **Форма выпуска:**

Таблетки – 0,125; 0,25. Капсулы – 0,25; 0,5. Суспензия для приема внутрь 0,125/5мл; 0,25/5мл. Порошок для инъекций 0,25; 0,5; 1,0; 2,0. Порошок для суспензий для приема внутрь 5,0. Сироп – 0,25/5мл. Порошок для капель для приема внутрь для детей 100 мг/мл.

### **Амоксициллин**

**Синоним:** Флемоксин солютаб, Хиконцил

Производное ампициллина с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

### **Спектр активности**

По антимикробному спектру амоксициллин близок к ампициллину, и у микрофлоры, как правило, отмечается перекрестная резистентность к обоим антибиотикам.

**Отличия:** Амоксициллин обладает наибольшей активностью среди всех пероральных пенициллинов (и цефалоспоринов) против пневмококков, включая и умереннорезистентные к пенициллину.

В отличие от ампициллина высоко активен против *Helicobacter pylori*. Слабее действует на шигеллы.

### **Фармакокинетика**

В ЖКТ всасывается в 2–2,5 раза лучше, чем ампициллин. Биодоступность препарата практически не зависит от пищи.

По сравнению с ампициллином создает более высокие и стабильные концентрации в крови и бронхиальном секрете (таб. 2.3).

Таблица 2.3

### **Различия между ампициллином и амоксициллином**

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
➤ пневмококка	++	+++
➤ <i>H. pylori</i>	+	+++
➤ сальмонелл	++/+++	+++
➤ шигелл	+++	+
Биодоступность при приеме внутрь	40%	90%
Влияние пищи на биодоступность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Невысокий, нестабильный	Высокий, стабильный
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Диарея	Часто	Редко

Биодоступность: Ампициллин – 30-50% Амоксициллин – 70-93%

Соотношение концентрации плазма/ткань:

Ампициллины -  $C\% \text{ тк.} = C\% \text{ пл.}$

Амоксициллин -  $C\% \text{ тк.} > C\% \text{ пл.}$

Выводится с мочой.

В отличие от ампициллина, амоксициллин активно секретуруется с желудочным соком, создавая в нем высокие уровни. В связи с тем, что амоксициллин всасывается в проксимальной части ЖКТ, в дистальных отделах концентрации антибиотика низкие, поэтому его не рекомендуется применять при кишечных инфекциях.

Сравнительное изучение показало, что амоксициллин в форме Флемоксин Соллютаб значительно быстрее и полнее абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, чем при применении капсул (таб. 2.4).

Таблица 2.4

**Распределение амоксициллина в организме в зависимости от лекарственной формы. (Доза амоксициллина – 1500 мг).**

Лекарственная форма	Абсорбция	Остается в ЖКТ
Флемоксин Соллютаб®	93% → 1395 мг	7% → 105 мг
Капсула	70% → 1050 мг	30% → 450 мг

По этой причине уровень максимальной концентрации амоксициллина в плазме достигается более быстро и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» существенно больше.

В процессе изучения показано также, что при использовании Флемоксин Соллютаб индивидуальные различия показателей, характеризующих абсорбцию, меньше, чем при применении капсул.

Фармакокинетические кривые, получаемые с Флемоксин Соллютаб, не зависят от способа его приема.

Он может применяться 2 раза в сутки вместо 3 раз, как обычно для аналогичных препаратов. В ряде работ показано, что при двукратном приеме в сутки этот препарат так же эффективен, как и при трехкратном. Более того, отмечено, что при двукратном приеме по 500 мг в сутки достоверно менее выражено расстройство стула, чем при трехкратном приеме по 375 мг в сутки, терапевтический эффект при этом оказался одинаковым.

**Нежелательные реакции**

Переносится лучше, чем ампициллин. Диспепсические расстройства, особенно диарея, возникают значительно реже.

**Клиническое применение**

- Амоксициллин является препаратом первого ряда для лечения *острых ЛОР-инфекций* (средний отит, синусит) и *инфекций нижних отделов дыхательных путей* (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония) *от легкого до среднетяжелого течения*. Однако, как и в случае с ампициллином, следует учитывать локальные данные о резистентности возбудителей.
- Амоксициллин может использоваться *при инфекциях желчевыводящих и*

мочевыводящих путей, в том числе бактериурия во время беременности (при известной чувствительности возбудителя).

- *Брюшном тифе.*
- Амоксициллин входит в схемы эрадикации *H.pylori* при язвенной болезни. Практикующаяся иногда замена его ампициллином или оксациллином неравноценна и ошибочна.
- Для профилактики эндокардита перед эндоскопическими и стоматологическими манипуляциями и лечения урогенитального хламидиоза у беременных. Данных показаний к применению нет в инструкции по медицинскому применению<sup>15</sup>.

#### **Дозировка**

*Внутри* Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 8 ч; для профилактики эндокардита - 3,0 г однократно. Дети: 30-60 мг/кг/сут в 3 приема.

#### **Формы выпуска**

**Амоксициллин.** Капсулы 0,25; 0,5 г. Суспензия оральная 125мг/5 мл фл. 60 мл. Суспензия оральная форте 250мг/5 мл фл 60 мл.

**Флемоксин Солютаб.** Таб. растворимые 0,125; 0,25; 0,5г.

## **2.5 АНТИСИНЕГНОЙНЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ**

Термин “антисинегнойные” был предложен для обозначения группы полусинтетических пенициллинов расширенного спектра, обладающих активностью против синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) – одного из возбудителей наиболее тяжелых нозокомиальных инфекций, чаще всего встречающихся в отделениях интенсивной терапии.

Выделяются подгруппы:

- *карбоксипенициллинов* (карбенициллин, тикарциллин)
- *уреидопенициллинов* (азлоциллин, пиперациллин).

Последние более активны, лучше переносятся пациентами, меньше кумулируются в организме при почечной недостаточности.

По убывающей антисинегнойной активности препараты можно расположить в следующем порядке:

**Азлоциллин = пиперациллин > мезлоциллин = тикарциллин > карбенициллин.**

Основным показанием к применению антисинегнойных пенициллинов является синегнойная инфекция, при которой они должны назначаться внутривенно в высоких дозах и обязательно в сочетании с аминогликозидами II-III поколений (но нельзя смешивать эти антибиотики в одном шприце или инфузионной системе).

Клиническое значение антисинегнойных пенициллинов за последние годы снизилось, поскольку резистентность *P.aeruginosa* к ним повсеместно выше, чем к другим антибиотикам, действующим на синегнойную палочку (цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, амикацину).

<sup>15</sup> Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л.С. и др., М.: Боргес, 2002.

По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), 50% штаммов синегнойной палочки, выделенных в отделениях интенсивной терапии 9 городов России, резистентны к пиперациллину, в то время как к ципрофлоксацину устойчивы 15%, к цефтазидиму – 11%, к амикацину – 7% штаммов.

Антисинегнойные пенициллины не рекомендуются применять в качестве монотерапии, так как возможно быстрое развитие устойчивости микробов в процессе лечения; они обычно назначаются в комбинации с другими антимикробными средствами. Применение этих антибиотиков при внебольничных инфекциях нецелесообразно как по микробиологическим, так и по фармакоэкономическим соображениям.

### **Клиническое применение**

Применяют при тяжелых, преимущественно нозокомиальных, инфекциях различной локализации, вызванных полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой.

**Наиболее частые побочные осложнения** при применении антисинегнойных пенициллинов - гипернатриемия, гипокалиемия, кровоточивость.

➤ В связи с тем, что карбоксипенициллины применяются в больших суточных дозах, чем уреидопенициллины, при их применении происходит значительное поступление натрия в организм, что нежелательно для больных с хронической сердечной или почечной недостаточностью.

Риск развития гипокалиемии имеется при применении карбенициллина, что наряду с возможной гипернатриемией нежелательно для больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

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

### **Карбенициллин**

В мировой практике больше не используется в связи с низкой антисинегнойной активностью, устойчивостью многих штаммов *P.aeruginosa* и частым развитием нежелательных реакций, таких как нарушение агрегации тромбоцитов, тремор, судороги, флебиты, нарушения электролитного баланса в виде гипернатриемии или гипокалиемии.

### **Дозирование**

В/в. Взрослые и дети: 0,4-0,6 г/кг/сут в 6-8 введений. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30-60 мин.

### **Азлоциллин**

**Синоним:** Секуропен

Превосходит по антисинегнойной активности карбенициллин, но уступает пиперациллину. В отличие от карбенициллина действует на клебсиеллу, сер-

рацию, более активен против энтерококков и бактероидов. По сравнению с карбенициллином лучше переносится.

#### **Дозирование**

В/в. Взрослые: 0,2-0,35 г/кг/сут в 4-6 введений. Дети: старше 1 мес: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4 введения. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

#### **Пиперациллин**

Среди антисинегнойных пенициллинов имеет наиболее высокую активность и самый широкий спектр действия.

На *P.aeruginosa* действует сильнее, чем карбенициллин и азлоциллин (но, как уже отмечалось, высока частота вторичной резистентности). Обладает активностью против представителей семейства *Enterobacteriaceae* – кишечной палочки, протей, энтеробактера, клебсиеллы, серрации. Чувствительны некоторые неферментирующие микроорганизмы (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*), вызывающие нозокомиальные инфекции.

Так же, как и азлоциллин, пиперациллин имеет двойной путь экскреции (через почки и билиарную систему), создает высокие уровни в желчи, в 10 раз превышающие концентрации в крови. Переносится значительно лучше, чем карбенициллин.

#### **Дозирование.**

В/в. Взрослые: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений. Дети: 0,15-0,3 г/кг/сут в 3-4 введения. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

## **2.6 КОМБИНИРОВАННЫЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ**

Существует две группы комбинированных пенициллинов:

- I. группа. Сочетания пенициллинов с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз – так называемые ингибиторозащищенные пенициллины: Амоксициллин/клавуланат (Аугментин Амоксиклав, Флемоклав солютаб); Амоксициллин/сульбактам (Трифамокс), Ампициллин/сульбактам (Уназин, Амписид); Тикарциллин/клавуланат (Тиментин); Пиперациллин/тазобактам (Тазоцин).
- II. группа. Сочетания двух пенициллинов: Ампициллин/оксациллин (Ампиокс).

#### **Ингибиторозащищенные пенициллины**

Наиболее распространенным механизмом защиты бактерий от  $\beta$ -лактамных антибиотиков, в первую очередь – от пенициллинов, является выработка особых ферментов –  $\beta$ -лактамаз, которые разрушают  $\beta$ -лактамное кольцо – важнейший структурный элемент этих препаратов, обеспечивающий их бактерицидное действие.

Данный механизм является одним из ведущих для формирования антибиотикорезистентности у таких важных в клиническом отношении микроорганизмов, как:

- золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*),

- гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*),
- моракселла (*Moraxella catarrhalis*),
- энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и др.),
- анаэробы (*Bacteroides fragilis*), и многих других.

В зависимости от спектра действия  $\beta$ -лактамазы можно условно разделить на три типа:

- 1 – пенициллиназы, разрушающие пенициллины;
- 2 –  $\beta$ -лактамазы широкого спектра, разрушающие пенициллины и цефалоспорины I–II поколений;
- 3 –  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра, разрушающие пенициллины, цефалоспорины всех поколений и монобактамы.

В целях преодоления  $\beta$ -лактамазной резистентности были разработаны специальные ингибиторы  $\beta$ -лактамаз: клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам (таб. 2.5).

Таблица 2.5

### Структура и особенности клавулановой кислоты

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Продукт ферментации актиномицеты <i>Streptomyces clavuligerus</i>.</li> <li>➤ <math>\beta</math>-лактаманная химическая структура.</li> <li>➤ Низкая собственная антибактериальная активность.</li> <li>➤ Механизм “защиты” связан с необратимой инактивацией <math>\beta</math>-лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий.</li> </ul>
--	---

На этой основе созданы комбинированные препараты, содержащие  $\beta$ -лактаманый антибиотик и один из ингибиторов  $\beta$ -лактамаз. Включение ингибитора значительно расширяет спектр микробиологической активности антибиотика и во многих случаях позволяет преодолеть приобретенную резистентность.

По силе ингибирующего действия клавулановая кислота и тазобактам несколько превосходят сульбактам, однако существенного клинического значения это не имеет.

Следует отметить, что ингибиторы  $\beta$ -лактамаз позволяют преодолеть только один из механизмов антибиотикорезистентности. В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией этих ферментов (например, метициллинорезистентный *S.aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, синегнойная палочка), ингибиторозащищенные пенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

Ингибиторозащищенные пенициллины, в зависимости от антибиотика, включенного в комбинацию, отличаются друг от друга по микробиологической активности, по фармакокинетике, режимам дозирования и особенностям клинического применения.

**Ингибиторозащищенные аминопенициллины.** К ингибиторозащищенным аминопенициллинам относятся амоксициллин/клавуланат (аугментин, амоксиклав, флемоклав солютаб), амоксициллин/сульбактам (трифамокс) и ампициллин/сульбактам (уназин, амписид), близкие по спектру активности и клиническому использованию.

### **Спектр активности**

По активности против стрептококков, включая *S.pyogenes* и *S.pneumoniae*, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам не отличаются от амоксициллина и ампициллина. В то же время, ингибиторозащищенные аминопенициллины действуют на широко распространенные штаммы стафилококков, вырабатывающие  $\beta$ -лактамазы и устойчивые к пенициллину и аминопенициллинам. По сравнению с "незащищенными" аминопенициллинами спектр действия амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама расширен в отношении грамотрицательных бактерий. К ним чувствительны продуцирующие  $\beta$ -лактамазы штаммы *H.influenzae*, *H.ducreyi*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, *E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter diversus*. Наряду с этим ряд энтеробактерий (*Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella* spp.) и *Pseudomonas aeruginosa* устойчивы. Ингибиторозащищенные аминопенициллины обладают высокой антианаэробной активностью, которая распространяется на традиционно устойчивые к "незащищенным" пенициллинам бактерии, в том числе *B.fragilis*.

### **Состав препаратов**

Амоксициллин/клавуланат состоит из амоксицилина и клавуланата калия. Соотношения компонентов в препаратах для приема внутрь – 2:1 и 4:1 (за рубежом выпускается также в соотношении 9:1), в парентеральной форме – 5:1.

Ампициллин/сульбактам для парентерального введения имеет фиксированное соотношение компонентов – 2:1. Для приема внутрь используется не простая их смесь, а особое химическое соединение – двойной эфир ампициллина и сульбактама сультамициллин, представляющий собой пролекарство.

### **Фармакокинетика**

Компоненты амоксициллина/клавуланата хорошо всасываются при приеме внутрь, причем пища практически не влияет на их биодоступность.

Ампициллин/сульбактам в процессе всасывания гидролизуетсся с высвобождением эквимолярных количеств ампициллина и сульбактама. При этом биодоступность ампициллина оказывается более высокой, чем при использовании обычного ампициллина. Пиковая концентрация препаратов в крови развивается через 1 час. Хорошо распределяются в организме, создают высокие концентрации в легких, плевральной и перитонеальной жидкости, среднем ухе, придаточных пазухах носа. Плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, в предстательную железу. Клавуланат на 50% метаболизируется в печени (сульбактам – около 25%). Выведение осуществляется почками, при этом создаются очень высокие концентрации в моче. Период полувыведения амоксициллина/клавуланата составляет 0,8–1,2 часа, ампициллина/сульбактама – в пределах 1 часа.

### **Нежелательные реакции**

➤ Как и другие пенициллины, амоксициллин/клавуланат и ампициллин/сульбактам могут вызвать аллергические реакции.

➤ Кроме того, могут отмечаться диспептические и диспепсические расстройства, причем диарея чаще, чем при применении амоксициллина.

➤ В целях профилактики диареи амоксициллин/клавуланат лучше принимать в начале приема пищи.

➤ В очень редких случаях амоксициллин/клавуланат может отрицательно влиять на функцию печени, что проявляется транзиторным повышением активности трансаминаз, холестатической желтухой, гепатитом. Как правило, это отмечается у пожилых пациентов при исходных заболеваниях печени, поэтому у них необходим особо тщательный клинический и лабораторный контроль.

➤ В единичных случаях возможен псевдомембранозный колит. При появлении жидкого стула с примесью крови необходима отмена препарата, исследование на наличие токсинов *C. difficile* в стуле. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости назначение внутрь метронидазола или ванкомицина.

### Клиническое применение

Ингибиторозащищенные аминопенициллины являются одними из препаратов выбора для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей:

- Средний отит,
- Синусит,
- Эпиглоттит,
- Обострение хронического бронхита,
- Внебольничная и нозокомиальная пневмония (таб. 2.6).

Таблица 2.6

### Ингибиторозащищенные бета-лактамы в клинической практике

<b><u>Внебольничные инфекции:</u></b>	<b><u>Нозокомиальные инфекции:</u></b>
Аминопенициллин + ИБЛ	Антисинегнойный бета-лактамаз + ИБЛ
Амоксициллин/клавуланат	Пиперациллин/тазобактам
Амоксициллин/сульбактам	Тикарциллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам	Цефоперазон/сульбактам

Они особо рекомендуются в тех случаях, когда предполагается инфекция, вызванная  $\beta$ -лактамазопродуцирующими штаммами *H. influenzae*, например, при *эпиглоттите*, частых обострениях хронического бронхита с выраженной обструкцией у пожилых людей, ослабленных пациентов или получающих глюкокортикоиды.

Высокая антианаэробная активность дает возможность применять препараты при *аспирационной пневмонии*.

Антибиотики широко применяются при *инфекциях мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей* (включая *диабетическую стопу*), *костей, суставов, раневой инфекции после укусов человека или животного, интраабдоминальных инфекциях*, а также *инфекциях органов малого таза*.

Важной областью их использования является профилактика инфекций при абдоминальных, колоректальных и гинекологических операциях.



Амоксициллин/клавуланат следует отдавать предпочтение перед амоксициллином в случаях: обострения хронических, рецидивирующих, осложненных бактериальных инфекций НДП, ЛОР-органов, МВП. Предшествующей (1 мес) терапии аминопеницилинами / феноксиметилпенициллином.

**Пути улучшения переносимости амоксициллина/клавуланата:** Уменьшение содержания в лекарственной форме клавулановой кислоты по отношению к амоксициллину. Сокращение времени контакта клавулановой кислоты со слизистой ЖКТ за счет повышения степени и скорости абсорбции. Этого удалось достичь при использовании кишечнорастворимых таблеток в форме Солютаб®.

#### **Противопоказания**

- Известная гиперчувствительность к пенициллинам.
- Инфекционный мононуклеоз.
- Острый лимфобластный лейкоз.
- Печеночная недостаточность.

#### **Дозирование**

*Амоксициллин/клавуланат:*

*Внутрь (во время еды).*

Взрослые: 0,375-0,625 г каждые 8-12 ч или 1,0 г каждые 12 ч.

Дети: 20-40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема.

*В/в.*

Взрослые: 1,2 г каждые 6-8 ч. Для профилактики: 1,2 г за 30 мин до операции (если операция продолжается более 3 ч, повторно через 4 ч).

Дети: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 введения.

*Амоксициллин/сульбактам:*

*Внутрь.*

Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 8 ч или 1,0 г каждые 12 ч.

Дети: до 2 лет – 0,125 г каждые 8 ч, 2-6 лет – 0,25 г каждые 8 ч, 6-12 лет – 0,25-0,5 г каждые 8 ч.

*Парентерально.*

Взрослые: 1,0 г (по амоксициллину) каждые 8-12 ч.

Дети: до 2 лет – 40-60 мг/кг в сутки в 3 введения; 2-6 лет – 0,25 г каждые 8 часов; 6-12 лет – 0,5 г каждые 8 ч.

*Ампициллин/сульбактам:*

*Внутрь.*

Взрослые: 0,375-0,75 г каждые 12 ч.

Дети: 50 мг/кг/сут в 2 приема.

*Парентерально.*

Взрослые: 1,5-12 г/сут в 3-4 введения. Для профилактики: 1,5 г за 30 мин до операции (если операция продолжается более 3 ч, повторно через 4 ч).

Дети: 150 мг/кг/сут. в 3-4 введения.

#### **Формы выпуска**

*Амоксициллин/клавуланат (Аугментин, Амоксиклав):* Порошок для приготовления суспензий для приема внутрь 0,156/5 мл для детей; 0,312/ 5 мл. Таб-

летки 0,375; 0,625; 1,0 . Порошок для капельных введений 0,063/мл. Порошок лиофилизированный для инъекций 0,6; 1,2.

*Флемоклав Солютаб* 1 таб - 625 мг (500+125) (взрослые). 312,5 мг (250+62,5); 156,25 мг (125+31,25) (дети).

*Амоксиклав квиктаб* 625 мг, №14 (500 мг амоксициллина в форме тригидрата 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли. Соотношение 1:4); 1000 мг № 14 (875 мг амоксициллина в форме тригидрата 125 мг клавулановой кислоты в форме калиевой соли. Соотношение 1:7).

*Ампициллин/сульбактам (Амписид)*: Табл. 0,375. Порошок для приготовления суспензий для приема внутрь 0,25/5 мл. Порошок лиофилизированный для инъекций 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 3,0 во флаконе.

### **Ингибиторозащищенные антисинегнойные пенициллины**

В эту группу входят тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам.

Их принципиальными отличиями от амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама являются:

- ✓ Активность против *P.aeruginosa*, причем по степени активности эти препараты не превосходят тикарциллин и пиперациллин. Это связано с тем, что для синегнойной палочки характерна выработка β-лактамаз класса C, устойчивых к ингибиторам;
- ✓ Отсутствие лекарственных форм для применения внутрь, в связи с чем эти антибиотики вводятся внутривенно, причем в более высоких дозах на килограмм массы тела.

### **Состав препаратов**

➤ Тикарциллин/клавуланат состоит из тикарциллина, относящегося к карбоксипенициллинам, и клавуланата калия в соотношении 30:1.

➤ Пиперациллин/тазобактам включает пиперациллин, являющийся уреидопенициллином, и тазобактам в соотношении 8:1.

### **Спектр активности**

Пиперациллин/тазобактам по активности против стрептококков (включая пневмококки) практически равноценен природным пенициллинам и аминопенициллинам. Действует на стафилококки (кроме метициллинорезистентных штаммов). Тикарциллин/клавуланат менее активен против грамположительных кокков. К ингибиторозащищенным антисинегнойным пенициллинам чувствительны многие грамотрицательные микроорганизмы, в том числе нозокомиальные штаммы энтеробактерий (*E.coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), *P.aeruginosa*.

Пиперациллин/тазобактам активен также против таких неферментирующих бактерий, как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*.

Оба препарата обладают высокой антианаэробной активностью, действуют на спорообразующие и неспорообразующие анаэробы, включая *B.fragilis*.

### **Фармакокинетика**

Применяются только внутривенно. По распределению существенно не отличаются от других пенициллинов. Тикарциллин/клавуланат выводится поч-

ками, период его полувыведения значительно возрастает при почечной недостаточности. Пиперациллин/сульбактам имеет двойной путь экскреции – через почки и через билиарную систему.

### **Нежелательные реакции**

Возможно появление тремора, судорог, развитие гипернатриемии или гипокалиемии (особенно у пациентов с сердечной недостаточностью), нарушение агрегации тромбоцитов.

### **Клиническое применение**

- Нозокомиальная пневмония (в том числе *аспирационная* и *вентиляционная*),
- Тяжелые инфекции кожи и мягких тканей (включая *диабетическую стопу*),
- Интраабдоминальные инфекции,
- Инфекции органов малого таза,
- Пиелонефрит,
- Сепсис.

### **Дозировка**

*Тикарциллин/клавуланат*: В/в. Взрослые: 3,1 г каждые 6-8 ч, при тяжелых инфекциях - каждые 4 ч. Дети: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

*Пиперациллин/тазобактам*: В/в. Взрослые и дети старше 12 лет: 2,25-4,5 г каждые 6-8 ч. Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин.

### **Форма выпуска**

*Тикарциллин/клавуланат*: Порошок лиофилизированный для инфузий 1,6 и 3,2 во флаконах.

*Пиперациллин/тазобактам*: Порошок лиофилизированный для инфузий 2,25 г и 4,5 г во флаконах.

## **Сочетания двух пенициллинов**

### **Ампициллин/оксациллин**

**Синоним:** Ампиокс

Комбинация ампициллина и оксациллина в соотношениях 1:1 (для приема внутрь) и 2:1 (для парентерального введения). Сочетает расширенный антимикробный спектр действия ампициллина и антистафилококковую (кроме MRSA) активность оксациллина.

В России комбинация ампициллина с оксациллином еще сохраняет популярность у врачей, хотя нет объективных оснований для этого. Эффективность при приеме внутрь в значительной степени ограничивается низкой биодоступностью компонентов. В препарате для парентерального введения доля оксациллина является заниженной. Введение эффективной дозы оксациллина (8 г в сутки) возможно только при одновременном введении 16 г ампициллина, что значительно превышает его максимальную суточную дозу (12 г). Ампициллин/оксациллин используется при внебольничных инфекциях кожи и мягких тканей, нижних дыхательных путей и др. Не следует применять препарат для лечения нозокомиальных инфекций.

**Применение группы пенициллинов во время беременности и лактации:**

- Пенициллины легко проходят через маточно-плацентарный барьер, проникают в ткани и органы плода. Не отмечено тератогенных и эмбриотоксических эффектов.
- Допустимо использовать во время беременности. Категория «В» по FDA.
  - Допустимо использовать в период лактации. Несмотря на то, что пенициллины не создают высоких концентраций в грудном молоке, их применение у кормящих женщин может приводить к сенсibilизации новорожденных, появлению у них сыпи, развитию кандидоза и диареи.

Таблица 2.7

<b>Фармакокинетические характеристики пенициллинов (По Craig W.A., 1998; Kendler B.J., 1999; Chambers H.F., 2000 с дополнениями)</b>						
Препараты	Всасывание в желудочно-кишечном тракте, %	Снижение всасывания под влиянием пищи	Связывание с белками, %	Экскреция	T 1/2	
					норма	клиренс креатин < 10 мл/мин
<i>Природные:</i>						
бензилпенициллин	20	Да	55-60	Почки	0,5	10
феноксиметилпенициллин	60	Нет	78-80	Почки	1	4
<i>Антистафилококковые:</i>						
оксациллин	30	Да	93	Почки, печень	0,5	1
<i>Расширенного спектра:</i>						
ампициллин	40	Да	17	Почки	1	8
амоксициллин	75-93	Нет	17	Почки	1	8
<i>Антисинегнойные:</i>						
карбенициллин	-	-	47	Почки	1,1	15
азлоциллин	-	-	20-30	Почки, печень	0,8	4-5
пиперациллин	-	-	50	Почки, печень	1,3	4
тикарциллин	-	-	50	Почки	1,2	15
<i>Ингибиторозащитные:</i>						
амоксициллин / клавуланат	90	Нет	17	Почки		8
	75	Несколько увеличивается	9	Почки, печень		
ампициллин / сульбактам	50	Нет	17	Почки		8
	70-80		38	Почки		
Тикарциллин / клавуланат	-	-	45	Почки		15
	75	Несколько увеличивается	9	Почки, печень		
Пиперациллин / тазобактам		-	50	Почки, печень		4

			16	Почки		
--	--	--	----	-------	--	--

Поэтому пенициллином можно лечить внутриутробную инфекцию, при этом индекс проницаемости плаценты (ИПП) колеблется от 25 до 75 % в зависимости от дозы и метода введения препаратов.

ИПП для аминопенициллинов составляет около 60%. Ценным качеством ампициллина является его способность накапливаться в высоких концентрациях в амниотической жидкости, когда в фетальной крови наблюдается значительное снижение содержания этого препарата.

Это свойство ампициллина особенно выгодно использовать при лечении хориоамнионитов. При назначении ампициллина беременным и роженицам не следует превышать средних терапевтических доз.

Высокие дозы антибиотика небезопасны для плода из-за возможности возникновения ядерной желтухи, обусловленной высвобождением билирубина из его соединений с белками.

Оксациллин переходит через плаценту человека в ограниченном количестве (ИПП не превышает 10%), но зато в повышенных количествах накапливается в амниотической жидкости. Не оказывает эмбрио- и фетотоксического действия.

Ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин /клавуланат, ампициллин/сульбактам) используются у беременных женщин без каких-либо ограничений, хотя адекватных и строго контролируемых исследований безопасности у людей не проводилось.

Случаев нежелательного влияния на плод этой группы препаратов не зарегистрировано.

#### **Педиатрия.**

- У новорожденных и детей раннего возраста вследствие незрелости систем почечной экскреции пенициллинов возможна их кумуляция. Отмечается повышенный риск нейротоксического действия с развитием судорог. При использовании оксациллина может наблюдаться транзиторная гематурия.
- Пиперациллин/тазобактам не применяется у детей до 12 лет.

#### **Герiatrics.**

- У пожилых людей, вследствие возрастных изменений функции почек, может потребоваться коррекция режима дозирования пенициллинов.
- При клиренсе креатинина > 50 мл/мин 100% каждые 6 часов; при клиренсе 10-50 мл/мин - 75% каждые 4-5 ч; при клиренсе < 10 мл/мин - 20-50% каждые 4-6 ч.

## 2.7 ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Создание и внедрение в клиническую практику антибиотиков класса цефалоспоринов явилось, одним из важнейших событием в истории химиотерапии бактериальных инфекции. В настоящее время, очевидно, что по ряду важнейших параметров: спектру антибактериального действия, фармакокинетике, безопасности и др., цефалоспорины превосходят антибиотики многих других классов, чем и объясняется их статус антибактериальных средств, наиболее широко применяемых во многих странах мира.

Популярность этих антибиотиков объясняется наличием у них многих положительных качеств, в их числе:

- Широкий спектр антимикробного действия с учетом всех препаратов этого класса, охватывающий практически все микроорганизмы, за исключением энтерококков, хламидий и микоплазм, листерий, MRSA;
- Бактерицидный механизм действия;
- Устойчивость к бета-лактамазам стафилококков у препаратов I и II поколений и грамотрицательных бактерий у препаратов III и IV поколений;
- Хорошая переносимость и небольшая частота побочных проявлений;
- Простота и удобство дозирования.
- Перекрестная аллергия у 5-10% пациентов с аллергией на пенициллин.
- Синергизм с аминогликозидами.

### Химическая структура

Цефалоспорины представляют собой бициклические соединения, состоящие из бета-лактамного и дигидротиазинового колец. Оба кольца и составляют 7-аминоцефалоспороновую кислоту (7-АЦК) - общее ядро молекулы цефалоспоринов. При этом модификация химической структуры 7-АЦК сопровождается существенными изменениями свойств (антибактериальной активности, параметров фармакокинетики и пр.) соответствующего соединения.

### Механизм действия

Антибактериальная активность цефалоспоринов, как и других бета-лактамных антибиотиков, обусловлена торможением синтеза пептидогликана - структурной основы микробной стенки. Важно также подчеркнуть, что бактерицидный эффект цефалоспоринов реализуется только в процессе роста и размножения микроорганизмов, тогда как "покоящиеся" клетки неустойчивы для действия антибиотиков.

**Основной механизм резистентности** микроорганизмов к цефалоспоринам состоит в выработке  $\beta$ -лактамаз. Цефалоспорины I поколения гидролизуются всеми классами  $\beta$ -лактамаз, кроме стафилококковых. Представители II поколения устойчивы не только к стафилококковым, но и к плазмидным  $\beta$ -лактамазам класса А, которые вырабатывают грамотрицательные бактерии. Плазмидные  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) грамотрицательной флоры разрушают цефалоспорины III и IV поколений.

**Классификация** основана на их спектре антимикробной активности.

В клинической практике достаточно часто применяются цефалоспорины I, II, III и IV поколений.

Кроме этого их принято разделять по способу применения на паренте-

ральные и пероральные, и выделять представителей с преимущественной активностью. Например, цефалоспорины с антисинегнойным действием (цефоперазон, цефтазидим, цефепим) (таб. 2.8).

Таблица 2.8

<b>Цефалоспорины</b>			
<b>I поколение</b>	<b>II поколение</b>	<b>III поколение</b>	<b>IV поколение</b>
<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>	<b>Парентеральные</b>
цефазолин	цефуроксим	цефотаксим	цефпиром
<b>Оральные</b>	<b>Оральные</b>	цефтриаксон	цефепим
цефалексин	цефаклор	цефтазидим**	цефтобипрол*
	цефуроксим-аксетил	цефоперазон**	
		цефоперазон/сульбактам**	
		<b>Оральные</b>	
		цефиксим	
		цефтибутен	
<i>Примечание:</i>			
*препарат, обладающий активностью в отношении MRSA			
**препараты, обладающие выраженной активностью в отношении P. aeruginosa и неферментирующих микроорганизмов.			

### **Спектр действия**

По мере роста поколения отмечается расширение спектра активности цефалоспоринов с некоторым снижением эффективности в отношении стафилококков. Общим свойством всех поколений является отсутствие активности в отношении энтерококков, MRSA (кроме цефтобипрола) и листерий, также они не действуют на бактероиды, включая *B. fragilis*.

Цефалоспорины 1-го поколения характеризуются относительно узким спектром антимикробного действия, преимущественно в отношении грамположительных кокков (*Streptococcus* spp. и метициллинчувствительных *Staphylococcus* spp.).

Цефалоспорины 2-го поколения демонстрируют переменную активность в отношении грамположительных кокков и более выраженное действие против грамотрицательных бактерий (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, гонококков, менингококков, некоторых бактерий семейства *Enterobacteriaceae*).

Цефалоспорины, оказывающие выраженное бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы, объединены в рубрику цефалоспоринов 3-го поколения; часть из них характеризуется ограниченной активностью в отношении грамположительных кокков, особенно метициллинчувствительных штаммов *S. aureus*.

По активности в отношении *P. aeruginosa* препараты распределены в порядке убывания цефтазидим > цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим.

К этому же поколению отнесен и цефоперазон/сульбактам, клиническое значение этого препарата состоит в том, что он активен преимущественно против *P.aeruginosa*.

Цефепим и цефпиром (4-е поколение цефалоспоринов) демонстрируют наиболее широкий спектр антимикробной активности, включающий грамположительные кокки и грамотрицательные бактерии (большинство представителей семейства Enterobacteriaceae, *P.aeruginosa*) (таб. 2.9).

Таблица 2.9

**Сравнительная характеристика спектра действия цефалоспоринов в зависимости от поколений**

Поколение антибиотика	Чувствительность микроорганизмов	
	грамположительных	граммотрицательных
1-е	++++	+
2-е	+++	++
3-е	+	+++
4-е	++	++++

**Цефалоспорины I поколения**

**Спектр** антимикробного действия узкий, он включает *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pyogenus*, *Staphylococcus spp.*, PRSA (кроме MRSA, MRSE).

**Цефазолин.**

Не действует на MRSA, энтерококки, листерии, б-лактамазо-продуцирующие штаммы *H.influenzae*, синегнойную палочку и др.

Хорошо всасывается при внутримышечном введении. Распределяется во все ткани (кроме предстательной железы) и секреты. При парентеральном введении плохо проникает через ГЭБ, ГОБ, в предстательную железу. Фармакокинетика представлена в таблице 1.10.

**Показания**

Основным показанием для применения **цефазолина** в настоящее время является периоперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Рекомендации к применению цефазолина для лечения инфекций МВП и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недостаточно обоснованные в связи с его узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.

**Дозировка.**

Взрослые. Парентерально (в/в и в/м) - по 1,0-2,0-6,0 г каждые 8-12 ч. Профилактическое введение - 1,0-2,0 г за 0,5 ч до операции (если операция длится более 3 ч, повторно вводится через 4 ч).

Дети. Парентерально (в/в и в/м) - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.

**Формы выпуска.** Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.



## Цефалексин.

### **Спектр активности.**

По активности близок к цефазолину, клиническое значение имеет действие на следующих возбудителей: Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA). Грам (-) палочки: *E.coli*, *P.mirabilis*.

### **Фармакокинетика.**

Обладает высокой биодоступностью (95%), но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает. Пища снижает биодоступность препарата. Наиболее высокие уровни отмечаются в костях, плевральной жидкости, желчи, моче. Выводится почками, T<sub>1/2</sub> - 1 ч. Фармакокинетика представлена в таблице 1.10.

### **Показания.**

- Стрептококковый тонзиллит или фарингит (препарат второго ряда);
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.

### **Дозировка.**

Взрослые. Внутрь - по 0,5-1,0 г каждые 6 ч независимо от приема пищи. При тонзиллофарингите – 0,5 г каждые 12 ч в течение 10 дней.

Дети. Внутрь - 45 мг/кг/сут в 3 приема. При тонзиллофарингите –12,5-25 мг/кг каждые 12 ч в течение 10 дней.

**Формы выпуска.** Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; капсулы по 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии; порошок для приготовления суспензии.

## Цефалоспорины II поколения

### Цефуросим.

#### **Спектр активности**

Более активен, чем цефалоспорины I поколения, в отношении грамотрицательных бактерий: *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, некоторых штаммов клебсиелл, протей (*P.mirabilis*, *P.vulgaris*) и др.

По действию на грамположительную флору (стрептококки, стафилококки) близок к цефазолину.

Как и цефалоспорины I поколения, не действует на MRSA, синегнойную палочку, серрации, провиденции, морганеллу, ацинетобактеры, большинство анаэробов.

Как и все другие цефалоспорины, разрушается БЛРС.

#### **Фармакокинетика.**

При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани, в том числе через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. Выводится преимущественно с мочой. T<sub>1/2</sub> - 1,5 ч. Фармакокинетика представлена в таблице 1.10.

#### **Показания.**

- Внебольничная пневмония, требующая госпитализации (возможно сочетание с макролидами);
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей;

- Инфекция мочевыводящих путей (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);
- Периоперационная профилактика в хирургии.

#### **Предупреждение.**

При менингите в настоящее время не используется ввиду большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Не использовать в качестве монотерапии, флора приобрела высокий уровень резистентности.

#### **Дозировка.**

Взрослые. Парентерально (в/в и в/м) - по 2,25-4,5 г каждые 8 ч. Профилактическое введение - 1,5 г внутривенно за 0,5 ч до операции (если операция длится более 3 ч, повторно вводится через 4 ч).

Дети. Парентерально (в/в и в/м) - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения.

**Формы выпуска.** Флаконы по 0,25 г, 0,75 г и 1,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций в виде натриевой соли.

#### **Цефуроксим аксетил.**

Производное цефуроксима для приема внутрь, представляет собой пролекарство.

#### **Спектр активности.**

Клиническое значение имеет активность в отношении следующих возбудителей: Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA). Грам(-) палочки: *E.coli*, *P.mirabilis*, а также *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, включая б-лактамазообразующие штаммы.

#### **Фармакокинетика.**

Лучше всасывается при приеме во время еды (биодоступность - 50-70%), чем натощак (биодоступность - 37%). Выводится с мочой. T<sub>1/2</sub> - около 1,5 ч. Фармакокинетика представлена в таблице 1.10.

#### **Показания.**

- Инфекция ВДП и НДП (острый средний отит, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- Инфекции МВП (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);
- Внебольничные инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести.
- Цефуроксим и цефуроксим аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.

**Дозировка.** Взрослые. Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 12 ч во время еды. При тонзиллофарингите – 0,25 г каждые 12 ч во время еды в течение 10 дней.

Дети. Внутрь - 30 мг/кг/сут в 2 приема, при среднем отите - 40 мг/кг/сут в 2 приема во время еды. При тонзиллофарингите – 20 мг/кг в сутки каждые 12 ч во время еды в течение 10 дней.

**Формы выпуска.** Таблетки по 0,125 г, 0,25 г и 0,5 г; гранулы для приготовления суспензии.

### **Цефаклор.**

Суспензия оригинального препарата "*цеклор*" обладает приятным вкусом, что обеспечило широкую популярность цефаклора в педиатрии.

#### **Спектр активности.**

По антимикробному спектру близок к цефуроксиму, но менее активен в отношении *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

#### **Фармакокинетика.**

Биодоступность составляет 95% и не зависит от пищи, либо несколько снижает. Хорошо проникает в различные органы и ткани, но не проходит через ГЭБ. Недостаточные концентрации отмечаются в жидкости среднего уха. Выводится преимущественно с мочой. T<sub>1/2</sub> - 0,5-1 ч. Фармакокинетика представлена в таблице 1.10.

#### **Показания.**

- Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит, острый синусит).
- Бактериальные инфекции НДП (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

#### **Предупреждение.**

В связи с тем, что цефаклор не создает высоких концентраций в среднем ухе, его не следует применять при остром среднем отите.

#### **Дозировка.**

Взрослые. Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 8 ч независимо от еды.

Дети. Внутрь - 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема.

#### **Формы выпуска.**

Капсулы по 0,25 г и 0,5 г; таблетки по 0,5 г; суспензия; сухой сироп.

### **Цефалоспорины III поколения**

#### **Парентеральные**

- цефтазидим\*
- цефоперазон\*
  - сульперазон\*
  - цефотаксим\*\*
  - цефтриаксон\*\*

#### **Оральные**

- Цефиксим
- Цефтибутен

\* - Грам – отрицательные цефалоспорины III поколения.

\*\* - Цефалоспорины III поколения с расширенным спектром.

Цефалоспорины этой группы по силе действия на *P. aeruginosa* располагаются в следующем порядке: цефтазидим >> цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим.

### **Фармакокинетика.**

Все препараты этой группы имеют сходный период полувыведения (1,2 - 2 ч). Более длительный период полувыведения имеют цефиксим и цефтибутен (3-4 ч) и цефтриаксон (около 8 ч), что позволяет назначать их 1 раз в сутки. Выводятся преимущественно почками (исключение: цефоперазон и цефтриаксон, имеющие двойной путь выведения).

Распределяются во многие органы, ткани (кроме предстательной железы) и секреты. В желчи наиболее высокие уровни создаются при применении цефтриаксона и цефоперазона.

Цефотаксим метаболически нестабилен; в результате биотрансформации образуется активный метаболит - дезацетилцефотаксим, оказывающий синергидное действие с основным препаратом и пролонгирующий его эффект.

В отличие от более ранних цефалоспоринов препараты III поколения проникают через гематоэнцефалический барьер и в качестве альтернативных средств могут быть использованы для лечения инфекций центральной нервной системы, вызванных грамотрицательными бактериями. Фармакокинетика препаратов представлена в таблице 1.10.

### **Цефотаксим.**

Первый, так называемый "базовый", цефалоспорин III поколения, нашедший широкое применение.

#### **Спектр активности.**

Грам(+) кокки: стрептококки (в том числе многие пенициллинорезистентные пневмококки); стафилококки, кроме MRSA (но действует слабее, чем цефазолин).

Грам(-) кокки: *N.gonorrhoeae*, *N.meningitidis*, *M.catarrhalis*, включая б-лактамаза (+) штаммы.

Грам(-) палочки: *E.coli*, *Proteus* spp., *H.influenzae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., цитробактеры, серрации, провиденции и др., в том числе штаммы, устойчивые к гентамицину.

Анаэробы: не действует на *B.fragilis*.

#### **Показания.**

Внебольничные и нозокомиальные инфекции:

- Острая гонорея;
- Тяжелые инфекции ВДП и НДП (возможно сочетание с макролидами и фторхинолонами);
- Тяжелые формы инфекций МВП;
- Тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- Интраабдоминальные инфекции;
- Инфекции органов малого таза;
- Генерализованный сальмонеллез;
- Менингит;
- Сепсис.

#### **Дозировка.**

Взрослые. Парентерально (в/в и в/м) - 3-8 г/сут в 2-3-4 введения; при менингите - 12-16 г/сут в 4-6 введений; при острой гонорее - 0,5 г внутримышечно однократно.

Дети. Парентерально (в/в и в/м) - 50-100 мг/кг/сут в 3 введения; при менингите 200 мг/кг/сут в 4-6 введений. При менингите у новорожденных сочетают с ампициллином, который активен против листерий.

#### **Формы выпуска.**

Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

#### **Цефтриаксон.**

По спектру активности сходен с цефотаксимом.

##### **Главные отличия:**

- ✓ среди цефалоспоринов имеет самый длительный T<sub>1/2</sub> (5-7 ч), поэтому вводится 1 раз в сутки, при менингите - 1-2 раза в сутки;
- ✓ высокая степень связывания с белками плазмы;
- ✓ двойной путь выведения, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки (коррекция проводится только у пациентов, имеющих и печеночную, и почечную недостаточность).

##### **Показания.**

- Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический синусит, острый средний отит - при необходимости парентерального лечения).
- Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Бактериальный менингит.
- Бактериальный эндокардит.
- Сепсис.
- Гонорея.
- Боррелиоз (болезнь Лайма).

##### **Предупреждение.**

Не следует использовать при инфекциях ЖВП, так как может выпадать в виде солей желчи (псевдохолелитиаз).

Не рекомендуется применять у новорожденных ввиду возможности вытеснения билирубина из связи с альбуминами плазмы и риска развития ядерной желтухи.

##### **Дозировка.**

Взрослые. Парентерально (в/в и в/м) - 1,0-2,0 г/сут в 1 введение; при менингите - 2,0-4,0 г/сут в 1-2 введения; при острой гонорее - 0,25 г внутримы-

шечно однократно. При внутримышечном введении разводить в 1% растворе лидокаина.

Дети. Парентерально (в/в и в/м) - 20-75 мг/кг/сут в 1-2 введения; при менингите - 100 мг/кг/сут в 2 введения (не более 4,0 г /сут). При остром среднем отите - 50 мг/кг/сут внутримышечно в течение 3 дней (не более 1,0 г на введение).

#### **Формы выпуска.**

Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

#### **Цефтазидим.**

##### **Главные отличия от цефотаксима:**

- ✓ высокоактивен против *P.aeruginosa*, часто превосходит пиперациллин, аминогликозиды и ципрофлоксацин;
- ✓ менее активен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков);
- ✓ имеет более длительный T<sub>1/2</sub> (2 ч).

##### **Показания.**

- Синегнойная инфекция, включая менингит.
- Нозокомиальная пневмония.
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Нейтропеническая лихорадка.

##### **Дозировка.**

Взрослые. Внутривенно - 2,0-4,0 г/сут в 2 введения, при менингите - 6,0 г/сут в 3 введения.

Дети. Внутривенно - 30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения, при менингите - 200 мг/кг/сут в 3 введения.

#### **Формы выпуска.**

Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

#### **Цефоперазон.**

##### **Главные отличия от цефотаксима:**

- ✓ действует на *P.aeruginosa*, но несколько слабее, чем цефтазидим;
- ✓ имеет двойной путь выведения: с желчью (в основном) и с мочой, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции дозировки;
- ✓ хуже проникает через ГЭБ;
- ✓ имеет более длительный T<sub>1/2</sub> (2 ч).

##### **Показания.**

- Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический синусит - при необходимости парентерального лечения).

- Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Сепсис.
- Нейтропеническая лихорадка.

### **Предупреждения.**

Может вызывать гипопротромбинемию.

Нельзя употреблять алкогольные напитки вследствие риска развития дисульфирамоподобного эффекта, который сохраняется в течение нескольких дней после отмены препарата.

Ввиду того, что цефоперазон недостаточно хорошо проникает через ГЭБ, его не следует применять при менингите.

### **Дозировка.**

Взрослые. Парентерально (в/в и в/м) - 4-12 г/сут в 2-3 введения (при синегнойной инфекции вводится каждые 6-8 ч).

Дети. Парентерально (в/в и в/м) - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения.

### **Формы выпуска**

Флаконы по 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций с приложением растворителя (вода для инъекций).

### **Цефоперазон/сульбактам.**

Представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором β-лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1, является единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином.

### **По сравнению с цефоперазоном:**

- ✓ Значительно более активен против микроорганизмов, образующих β-лактамазы широкого и расширенного спектров - грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактеров, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, стафилококков.
- ✓ В отличие от других цефалоспоринов хорошо действует на *V. fragilis* и другие неспорообразующие анаэробы, поэтому при инфекциях брюшной полости и малого таза может применяться в виде монотерапии.
- ✓ По активности в отношении синегнойной палочки соответствует цефоперазону.
- ✓ По другим параметрам (фармакокинетика, нежелательные реакции) цефоперазон/сульбактам практически не отличается от цефоперазона.

### **Показания**

Назначается при тяжелых, преимущественно нозокомиальных, инфекциях различной локализации, вызванных полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой.

- Тяжелые внебольничные и нозокомиальные (в том числе синегнойные) инфекции:
- ВДП (острый и хронический синусит - при необходимости парентерального лечения);
- НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
- ЖВП (острый холецистит, холангит);
- МВП (острый пиелонефрит);
- интраабдоминальные и тазовые;
- кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- Нейтропеническая лихорадка;
- Сепсис.

#### **Дозировка.**

Взрослые. Парентерально (в/в и в/м) - 2,0-4,0 г/сут в 2-3 введения. В тяжелых случаях - до 8 г/сут.

Дети. Парентерально (в/в и в/м) - 40-80 мг/кг/сут в 2-4 введения. В тяжелых случаях - до 160 мг/кг/сут.

#### **Форма выпуска.**

Флаконы по 2,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

#### **Цефиксим.**

##### **Спектр активности.**

По сравнению с пероральными цефалоспоридами II поколения более активен против грамотрицательной флоры - *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae* и семейства *Enterobacteriaceae*.

Действует на стрептококки, включая БГСА, однако активность против пневмококков и стафилококков ниже, чем у цефуросима.

##### **Фармакокинетика.**

Биодоступность при приеме внутрь составляет около 50%. Пища не влияет на всасывание. Выводится преимущественно с мочой (50%) и частично с желчью. T<sub>1/2</sub> – 3-4 ч. Фармакокинетика представлена в таблице 1.10.

##### **Показания.**

- Обострение хронического бронхита, средний отит, риносинусит, вызванные *H.influenzae* или *M.catarrhalis*. Только в случае непневмококковой этиологии.
- Инфекции МВП, легкой и средней тяжести, вызванные полирезистентной флорой.
- Шигеллез.
- Гонорея.
- Пероральный этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III-IV поколения.

##### **Дозировка.**

Взрослые. Внутрь - 0,4 г/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.

Дети старше 6 месяцев. Внутрь - 8 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от приема пищи.



## **Формы выпуска**

Капсулы по 0,1 г, 0,2 г и 0,4 г; порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл.

## **Цефалоспорины IV поколения**

### **Парентеральные**

- Цефпиром
- Цефепим (Максипим)
- Цефтобипрола медокарил (Зефтера).

Характеризуются высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, включая *P. aeruginosa*, и сравнимой с цефалоспорины I - II поколений активностью в отношении метициллинчувствительных стафилококков; препараты обладают умеренной активностью в отношении *E. faecalis*.

Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных и плазмидных  $\beta$ -лактамаз класса AmpC, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера и цитробактера.

По сравнению с цефалоспорины III поколения более активны против грамположительных кокков (но не действуют на MRSA и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и против *P. aeruginosa* (включая некоторые штаммы, резистентные к цефтазидиму).

Отличительной особенностью спектра активности цефтобипрола является высокая активность в отношении метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных стафилококков, а также пенициллинрезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae*.

## **Цефепим (максипим).**

### **Спектр активности.**

Воздействует на возбудителей, чувствительных к цефотаксиму и цефтриаксону. Отличительной чертой является высокая активность в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих бактерий, а также эффективность в отношении микроорганизмов - гиперпродуцентов хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса C (семейство *Enterobacteriaceae*, *C. freundii*, *Serratia spp.* и других). По сравнению с цефалоспорины III поколения, цефепим более активен в отношении стафилококков (кроме MRSA).

### **Фармакокинетика.**

При внутривенном введении хорошо распределяется в организме, проникает через ГЭБ.

Экскретируется преимущественно в неизменном виде почками. T<sub>1/2</sub> составляет около 2 ч. Фармакокинетика представлена в таблице 1.10.

### **Показания к применению**

- Сепсис;
- Интраабдоминальные инфекции;
- Менингит;
- Пневмонии, абсцесс легкого, эмпиема плевры;
- Перитонит и др.;

- Инфекции, обусловленные резистентными к ЦЕФ-III или аминогликозидам бактериями;
- Инфекции на фоне нейтропении.

### **Дозировка.**

Взрослые. Парентерально (в/в и в/м) по 1-2 г каждые 12 ч; при инфекциях, угрожающих жизни, по 2-4 г каждые 8 ч.

Дети старше 2 месяцев. Парентерально (в/в и в/м) - 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения; при муковисцидозе, нейтропенической лихорадке - 150 мг/кг/сут в 3 введения (но не более 2,0 г в сутки).

### **Формы выпуска**

Флаконы по 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

### **Цефпиром**

- Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:
  - Инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
  - Осложненные инфекции МВП;
  - Интраабдоминальные инфекции;
  - Сепсис.
  - Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

### **Цефтобипрол.**

Пирролидинон-3-илиденеметил-цефем - является первым представителем нового класса парентеральных цефемовых антибиотиков.

Препарат является первым среди цефалоспориновых антибиотиков, проявляющим активность в отношении MRSA.

Спектр антимикробной активности цефтобипрола аналогичен спектру других цефалоспоринов 4-го поколения и охватывает грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы.

Цефтобипрол имеет высокий аффинитет к пенициллинсвязывающим белкам (ПСБ) – ПСБ2а (стафилококки) и ПСБ 2х (пнеумококки), ПСБ 1b (*Citrobacter freundii*) и низкий аффинитет к ПСБ 5 (*Enterococcus faecium*).

В клетках *Streptococcus pneumoniae* цефтобипрол связывается с ПСБ2х в 8 раз сильнее, чем цефтриаксон; оба препарата не связываются с ПСБ2b.

Цефтобипрол обладает бактерицидным действием. Применяется в виде цефтобипрола медокарила, который в организме быстро расщепляется эстеразами плазмы с высвобождением активного вещества – цефтобипрола.

### **Показания.**

- Лечение осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

### **Противопоказания.**

- Гиперчувствительность
- Аллергические реакции на β-лактамы антибиотики

- Детский возраст (до 18 лет).

**С осторожностью:**

- Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 50 мл/мин)
- Эпилепсия
- Судорожные припадки (в анамнезе)
- Псевдомембранозный колит (в анамнезе).

**Дозировка.**

Рекомендуемая доза 500 мг каждые 8 часов в виде 120 минутных внутривенных инфузий.

При инфекциях, вызванных грамположительными бактериями возможно введение по 500 мг каждые 12 часов в виде 60-минутных внутривенных инфузий (кроме диабетической стопы).

Продолжительность терапии – 7-14 дней.

**Форма выпуска.**

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг.

**Побочные эффекты цефалоспоринов**

В целом цефалоспорины хорошо переносятся, что является одной из причин их высокой популярности. При их применении возможны следующие нежелательные реакции:

- Аллергические реакции - крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок. У пациентов с аллергией на пенициллины риск развития аллергических реакций на цефалоспорины (особенно I поколения) увеличивается в 4 раза. В результате в 5-10% случаев может отмечаться перекрестная аллергия. Поэтому при наличии в анамнезе указаний на аллергические реакции немедленного типа (крапивница, анафилактический шок и др.) на пенициллины цефалоспорины I поколения следует применять с большой осторожностью. Перекрестное реагирование с пенициллином составляет около 10% для цефалоспоринов I поколения и 1-3% для цефалоспоринов II-III поколения. Это объясняется тем, что антитела к цефалоспорином II и III поколения чаще направлены против боковых цепей, чем против кольцевых структур, в отличие от цефалоспоринов I поколения.
- Гематологические реакции. Может отмечаться положительная проба Кумбса, в редких случаях - лейкопения, эозинофилия. При применении цефоперазона возможно развитие гипопротромбинемии.
- ЦНС. Судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек). Головная боль, головокружение, извращение вкуса.
- Дисульфирамоподобный эффект (цефоперазон).
- Печень. Повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона, цефтобипрола). Цефтриаксон в высоких дозах может вызвать холестаза и псевдохолелитиаз.
- ЖКТ. Боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.

- Местные реакции. Болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит – при в/в введении.
- Нефротоксический эффект высоких доз цефалоспоринов чаще регистрируется у пожилых пациентов.
- Гипонатриемия (цефтобипрол).

### **Противопоказания.**

Аллергическая реакция на цефалоспорины, для цефалоспоринов I поколения аллергические реакции на пенициллины.

### **Беременность.**

Цефалоспорины используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось. Категория риска В по критериям FDA.

Могут привести к гипопротромбинемии (особенно цефоперазон) в результате снижения синтеза витамина К в печени (цефалоспорины подавляют кишечную флору, участвующую в синтезе витамина К), повышают риск кровотечений у роженицы, но безопасны для плода.

Антибиотики группы цефалоспоринов переходят через плаценту (ИПП 25-50%) и обнаруживаются в амниотической жидкости в концентрациях, более низких, чем в крови матери.

Эмбриотоксическими и фетопатическими свойствами не обладают, поэтому их можно использовать во время беременности.

Доклинические исследования показали, что цефтобипрол не обладает тератогенной активностью, не влияет на оссификацию и массу тела плода, и внутриутробное развитие.

Исследования применения у беременных женщин не проводили.

Результаты исследования влияния ЛС на репродуктивную функцию животных не всегда могут быть интерполированы на соответствующую функцию человека, поэтому цефтобипрол может назначаться беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза применения для будущей матери перевешивает потенциальный риск для плода.

### **Кормление грудью.**

Цефалоспорины в низких концентрациях проникают в грудное молоко. При использовании кормящими матерями возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз. С осторожностью применяют при кормлении грудью.

Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований.

### **Педиатрия.**

У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения цефалоспоринов в связи с замедленной почечной экскрецией.

Цефтриаксон, имеющий высокую степень связывания с белками плазмы крови, может вытеснять из связи с белками билирубин, поэтому его следует с осторожностью применять у новорожденных с гипербилирубинемией,

Таблица 2.10

**Фармакокинетические характеристики цефалоспоринов**

Цефалоспорины	Всасывание при приеме внутрь	Снижение всасывания при совместном приеме с пищей	Биодоступность	Связывание с белками, %	T <sub>1/2</sub> , Ч	Метаболизм	Пути выведения
<i>Парентеральные:</i>							
цефазолин	-	-	-	85	2	Нет	Почки 80%
цефуроксим	-	-	-	50	1.5	Нет	Почки 80-90%
цефотаксим	-	-	-	40	Цефотаксим 1 ч, дезацетил-цефотаксим 1,5 ч	Да, 50%, метаболит дезацетилцефотаксим обладает антимикробной активностью	Почки 20-36% (цефотаксим)
цефтриаксон	-	-	-	85-95	5-7	Нет	Почки 60%, Печень 40%
цефоперазон	-	-	-	82-93	2	Нет	Печень 70-75%, Почки 25-30%
цефтазидим	-	-	-	10- 15	2	Нет	Почки 80-90%
цефепим	-	-	-	19	2	Нет	Почки 85%
<i>Пероральные:</i>							
цефалексин	Быстро	Нет, но несколько замедляет	95%	15	1	Нет	Почки 80%
цефуроксим аксетил	Быстро	Нет, наоборот лучше при приеме с пищей	Натошак 37%; с пищей 50-70%	50	1,5	Да, является пролекарством и во время всасывания гидролизуется до активного цефуроксима	Почки 80-90%
цефаклор	Быстро	Нет, но несколько замедляет	95%	25	0.5-1	Нет	Почки 85%
цефиксим	Быстро	Нет, но несколько замедляет	40-50%	65	3-4	Нет	Почки 50% печень 10%
цефтибутен	Быстро	Нет, но несколько замедляет	75-95%	60-65	2,5-3	Да	Почки 60-70% в неизменном виде

особенно у недоношенных. Следует избегать назначения препарата новорожденным, а при необходимости использовать цефотаксим. С осторожностью следует назначать в высоких дозах детям с заболеваниями ЖВП и поджелудочной железы.

Цефепим назначается детям с 2-х месячного, а цефиксим – с 6 месячного возраста.

### **Гериатрия.**

В связи с изменениями функции почек у людей пожилого возраста наблюдается замедление экскреции цефалоспоринов, что может потребовать коррекцию режима дозирования.

При применении цефтобипрола у пожилых пациентов в коррекции дозы нет необходимости.

Предпочтение отдается цефоперазону, имеющему двойной путь элиминации.

### **Лекарственные взаимодействия.**

Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 часов.

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.

В случае употребления алкоголя на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамподобная реакция.

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

## **2.8 КАРБАПЕНЕМЫ**

Первым препаратом этой группы является имипенем, появившийся в клинике в 1986 г. В лекарственной форме имипенем сочетается с циластатином, последний не обладает антимикробными свойствами, но ингибирует почечный фермент дегидропептидазу-I, инактивирующую имипенем. Остальные препараты стабильны к почечной дегидропептидазе и применяются без циластатина.

### **Классификация.**

1 группа – эртапенем (низкая активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий).

2 группа – имипенем, меропенем, дорипенем (высокая активность в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий, используются при нозокомиальных инфекциях).

### **Спектр активности**

- Штаммы грамотрицательных бактерий, устойчивые к цефалоспорином III-IV поколений (семейства Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.).
- Обладают самым широким спектром антимикробного действия среди всех применяющихся в настоящее время антибактериальных препаратов.

- Высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий, спорообразующих (кроме *C. difficile*) и неспорообразующих (включая *B. fragilis*) анаэробов, некоторых грамположительных кокков (стрептококки, пневмококки), актиномицетов и проявляют умеренную активность в отношении стафилококков (кроме MRSA) и энтерококков (кроме *E. faecium*), листерий.
- Меропенем активнее имипенема в отношении грамотрицательных Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa* и уступает имипенему по действию на грамположительные кокки.
- Не активны в отношении MRSA и таких грамотрицательных бактерий, как *B. cepacia* и *S. maltophilia*.
- Эртапенем не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. Aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

### **Фармакокинетика.**

Карбапенемы применяются только парентерально. Хорошо распределяются в организме, создавая терапевтические концентрации во многих тканях и секретах. При воспалении оболочек мозга проникают через ГЭБ, создавая концентрации в СМЖ, равные 15-20% уровня плазмы крови. Имипенем не метаболизируется, меропенем – незначительно, эртапенем метаболизируется до неактивного метаболита, выводятся преимущественно почками в неизменном виде. Дорипенем - отсутствие индукции или ингибирования CYP450. Стабилен по отношению к дегидропептидазе-I. Один основной неактивный метаболит (открытое β-лактамное кольцо).

Имипенем инактивируется в почечных канальцах ферментом дегидропептидазой I и при этом не создает терапевтических концентраций в моче, он используется в комбинации с циластатином, являющемся селективным ингибитором дегидропептидазы I.

При проведении гемодиализа карбапенемы и циластатин быстро удаляются из крови.

Период полувыведения имипенема у взрослых при в/в введении составляет 1 ч, при в/м – 2-3 ч, меропенема – около 1 ч, эртапенема – 4,5 ч, что позволяет вводить препарат один раз в сутки, дорипенема – 1 ч, 85% исходного препарата и первичного метаболита обнаруживаются в моче (24 часа). При почечной недостаточности требуется снижение дозы. Минимальное выведение с желчью.

### **Показания**

Карбапенемы являются антибиотиками резерва и предназначены для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций различной локализации (пневмония, мочевых путей, интраабдоминальная, гинекологическая, раневая, ожоговая, при остеомиелите) и сепсисе. Эффективны при лечении инфекций в реанимации и у больных с агранулоцитозом и нейтропенией. При угрожающих жизни инфекциях неустановленной этиологии карбапенемы могут назначаться в качестве средств первого ряда эмпирической монотерапии.

Дополнительными показаниями для имипенема являются инфекции костей и суставов, инфекционный эндокардит.

Меропенем применяется для лечения менингита у взрослых и детей. В отличие от имипенема меропенем лучше переносится, в меньшей степени вызывает желудочную диспепсию и токсические явления со стороны центральной нервной системы (судороги) и может применяться внутривенно в виде болюса или внутримышечно.

Для эртапенема – внебольничная пневмония у госпитализированных больных.

#### **Нежелательные реакции**

- Аллергические реакции (в редких случаях возможна перекрестная аллергия с пенициллинами).
- ЖКТ: тошнота, рвота (чаще при быстром внутривенном введении), стоматиты, гиперсаливация, в редких случаях диарея, псевдомембранозный колит.
- Нейротоксичность: головная боль, головокружение, тремор, судороги (при быстром внутривенном введении тиенама у пациентов с тяжелыми заболеваниями ЦНС, почечной недостаточностью, у лиц пожилого возраста, при увеличении дозы более 2 г/сут). Меры помощи: уменьшение дозы, либо отмена препарата, при судорогах – диазепам.
- Кандидоз полости рта и влагалища.
- Флебиты, тромбофлебиты, локальная болезненность в месте введения.
- Гематотоксичность: тромбоцитопения с увеличением риска кровотечения (меропенем); тромбоцитоз, эозинофилия (эртапенем); нейтропения (дорипенем).

#### **Имипенем/циластатин**

**Синоним:** Тиенам

Представляет собой комбинацию имипенема с циластатином в соотношении 1:1. Циластатин является ингибитором дегидропептидазы I, образующейся в почках.

При применении без циластатина имипенем разрушается этим ферментом, поэтому не создаются терапевтические концентрации препарата в моче.

#### **Фармакокинетика**

При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. В печени не метаболизируется. Выводится через почки.  $T_{1/2}$  - 1 ч при внутривенном введении и 2-3 часа при внутримышечном.

#### **Показания**

- Тяжелые инфекции, в том числе нозокомиальные, вызванные полирезистентными микроорганизмами, а также смешанной микрофлорой:
- НДП (нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
- МВП;



- Интраабдоминальные и тазовые инфекции;
- Кожи, мягких тканей, костей и суставов;
- Сепсис;
- Нейтропеническая лихорадка.

### **Предупреждение**

Синегнойная палочка способна быстро вырабатывать устойчивость к имипенему, поэтому при его применении необходимо повторно определять чувствительность *P.aeruginosa*.

### **Дозировка**

Взрослые. Внутривенно капельно (за 30 мин) - 0,5 г каждые 6 ч или 1,0 г каждые 8 ч (не более 4 г/сут) на 100 мл 5% глюкозы или физиологического раствора натрия хлорида. Внутримышечно - 0,5-0,75 г каждые 12 ч.

Дети. Внутривенно. При массе тела < 40 кг - 15-25 мг/кг/сут каждые 6 ч, внутривенно. При массе тела > 40 кг – как у взрослых (но не более 2 г/сут).

### **Формы выпуска**

Флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций. Отдельно выпускаются флаконы для внутривенного и внутримышечного введения.

## **Меропенем**

### **Синоним: Меронем**

По многим характеристикам близок к имипенему, включая фармакокинетические параметры -  $T_{1/2}$  (1 ч). Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием одного неактивного метаболита. Сходные побочные проявления.

Отличия от имипенема:

- ✓ Более активен в отношении грамотрицательной флоры (*H.influenzae*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp);
- ✓ Менее активен против стафилококков и стрептококков, не действует на *E.faecalis*;
- ✓ Не разрушается почечной дегидропептидазой I, поэтому применяется без ее ингибитора (циластатина);
- ✓ Не обладает просудорожной активностью, ввиду чего используется при менингите;
- ✓ Может вводиться как внутривенно капельно, так и струйно, но не вводится внутримышечно.

### **Показания**

- Тяжелые инфекции, в том числе нозокомиальные, вызванные полирезистентными микроорганизмами, а также смешанной микрофлорой:
  - НДП (нозокомиальная пневмония, абсцесс легкого);
  - МВП (острый пиелонефрит);
  - Интраабдоминальные и тазовые инфекции;
  - Кожи, мягких тканей;
  - Бактериальный менингит.

- Сепсис.
- Нейтропеническая лихорадка.

### **Дозировка**

Взрослые. Внутривенно (струйно не менее чем за 5 мин или капельно за 15-30 мин) - 0,5 г каждые 6 ч или 1,0 г каждые 8 ч; при менингите - 2,0 г каждые 8 ч.

Дети старше 3 месяцев. Внутривенно - 10-12 мг/кг каждые 8 ч; при менингите, муковисцидозе - 40 мг/кг каждые 8 ч (не более 6 г/сут).

### **Формы выпуска**

Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекции.

### **Дорипенем.**

**Синоним:** Дорипрекс.

Дорипрекс отличается от других карбапенемов:

- ✓ Улучшенной эффективностью против *P aeruginosa*;
- ✓ Более низким потенциалом к резистентности у *P aeruginosa*;
- ✓ Низким потенциалом в отношении развития побочных эффектов со стороны ЦНС в сравнении с имипенемом;
- ✓ Большая стабильность обеспечивает большую гибкость в выборе дозирования;
- ✓ Стабилен к БЛШС и другим распространенным β-лактамазам.

### **Показания.**

- Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- Осложненные интраабдоминальные инфекции;
- Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая осложненный и неосложненный пиелонефрит.

### **Противопоказания**

- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к дорипенему или другим препаратам группы карбапенемов, а также к бета-лактамным антибиотикам.

### **Дозировка**

Препарат вводят в/в (таб. 2.11).

Таблица 2.11

### **Рекомендуемый способ применения и дозы для взрослых:**

<b>Доза</b>	<b>Частота инфузий</b>	<b>Время инфузии (ч)</b>	<b>Длительность терапии</b>
<b>Внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, включая связанную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)</b>			
500 мг	каждые 8 ч	1 или 4*	7 – 14 дней**
<b>Осложненные интраабдоминальные инфекции</b>			
500 мг	каждые 8 ч	1	5 – 14 дней**
<b>Осложненные инфекции мочевыделительной системы, включая пиелонефрит</b>			

500 мг	каждые 8 ч	1	10 дней**
--------	------------	---	-----------

\*Для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией рекомендуются инфузии в течение 1 ч. При наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуются инфузии в течение 4 ч.

Рекомендуемая доза для ИПМ, ОИАИ и НП/ВАП: 500 мг каждые 8 часов в виде 1-часовой инфузии

Продолжительные инфузии (4 часов) рекомендуются для лечения пациентов из группы риска инфекции резистентными патогенами.

### **Эртапенем**

**Синоним:** Инванз

#### **Дозировка**

В/в или в/м

Взрослые и дети старше 12 лет: 1,0 каждые 24 часа.

Дети от 3 мес до 12 лет – 15 мг/кг/сут (не более 1,0/сут) в 2 введения.

Таблица 2.12

### **Сравнительная характеристика карбапенемов**

<b>ИМИПЕНЕМ</b>	<b>МЕРОПЕНЕМ</b>	<b>ЭРТАПЕНЕМ</b>
Инактивируется в почках дегидропептидазой I и применяется в фиксированной комбинации с циластатином	Стабилен к дегидропептидазе I и применяется без ингибитора	Стабилен к дегидропептидазе I и применяется без ингибитора
Более активен <i>in vitro</i> в отношении стафилококков и энтерококков	Более активен <i>in vitro</i> в отношении Enterobacteriaceae и P.aeruginosa	Сопоставим с имипенемом в отношении Enterobacteriaceae. Не обладает достаточной эффективностью в отношении P.aeruginosa и Acinetobacter spp.
Вводится в виде медленной в/в инфузии и в/м	Вводится в/в в виде болюса в течение 5 минут и инфузии	Вводится один раз в сутки в/в и в/м
Не применяется при менингите	Не обладает просудорожной активностью;	Не обладает просудорожной активностью
Дозирование: по 0,5 г каждые 6-8 ч, P.aeruginosa — по 1 г каждые 6-8 ч	Дозирование: по 0,5 г каждые 8 ч; P.aeruginosa — по 1 г каждые 8 ч; менингит — по 2 г каждые 8 ч	Дозирование: по 1,0 каждые 24 часа
Применяют с периода новорожденности	Не применять у детей до 3 месяцев	Не применять у детей до 3 месяцев
В контролируемых сравнительных клинических исследованиях показана одинаковая эффективность имипенема и меропенема в равных суточных дозах		

### **Лекарственные взаимодействия.**

Эртапенем не следует смешивать и вводить вместе с растворами, содержащими глюкозу.

Карбапенемы не применяют с другими  $\beta$ -лактамными антибиотиками ввиду их антагонизма.

Пробенецид снижает почечный клиренс дорипенема, что приводит к увеличению концентраций дорипенема. Совместное назначения пробенецида с дорипенемом не рекомендуется.

Карбапенемы могут снижать сывороточные концентрации вальпроевой кислоты. Проводить мониторинг сывороточной концентрации вальпроевой кислоты.

### **Беременность.**

Клинические исследования безопасности карбапенемов при беременности не проводились.

Их применение допускается лишь в тех случаях, когда врач решает, что возможная польза от применения превышает потенциальный риск. Для имипенем /циластатина категория риска С по критериям FDA (есть данные о тератогенном действии у животных). Для меропенема – В.

Данные, касающиеся применения дорипенема у небольшого числа беременных женщин, свидетельствуют о том, что препарат не оказывает негативного влияния на беременность, а также на здоровье плода и новорожденного. Необходимо соблюдать осторожность при лечении дорипенемом беременных женщин.

### **Кормление грудью.**

Карбапенемы проникают в грудное молоко в незначительных количествах, однако их применение у кормящих женщин нежелательно, за исключением случаев абсолютной необходимости. Нет данных о безопасности использования. При необходимости применения дорипенема в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание.

### **Педиатрия.**

У новорожденных величина периода полувыведения имипенема и циластатина выше, чем у взрослых (1,5-2,5 ч и 4,0-8,5 ч соответственно).

Эффективность и безопасность меропенема у детей до 3 мес не установлена, поэтому его нельзя использовать в этой возрастной группе. Дорипенем противопоказан детям до 18 лет.

### **Герiatrics.**

У пациентов старше 60-65 лет возрастает риск просудорожной активности имипенема. Использование дорипенема у пациентов пожилого возраста, функция почек которых соответствует их возрасту, не требует коррекции дозы.

В связи с тем, что карбапенемы не метаболизируются и выводятся преимущественно почками в неизменном виде пожилым пациентам с нарушением выводящей функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования.

При клиренсе креатинина  $> 50$  мл/мин - 100% дозы каждые 6-8 часов; 10-50 мл/мин имипенем 50% каждые 12 ч, меропенем 50-100% каждые 12 часов;  $< 10$  мл/мин, имипенем 25-50% каждые 12 ч, меропенем 50-100% каждые 12 часов.

### Глава 3.

#### **Клиническая фармакология аминогликозидных антибиотиков.**

С момента открытия и внедрения в 1944 г. первого представителя данной группы - стрептомицина - и до настоящего времени аминогликозиды сохраняют свое значение как наиболее эффективные средства лечения инфекций, вызываемых преимущественно грамотрицательными микроорганизмами.

Общее название "аминогликозиды" принятое для данной группы соединений связано с тем, что в составе их молекулы присутствуют аминсахара, соединенные с агликоновой частью молекулы (как правило, производные циклогексана) гликозидной связью.

Популярность аминогликозидов и их практическая значимость в медицине обусловлены широким спектром антимикробного действия на большинство грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, активностью против микобактерий и некоторых простейших; новых аминогликозидов - против синегнойной палочки и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. К важным особенностям действия аминогликозидов относится их активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний.

#### **Механизм действия.**

Аминогликозиды действуют на микробную клетку бактерицидно, являются ингибиторами синтеза белка на уровне 30S - рибосом. Аминогликозиды повышают сродство аминоацил-тРНК к А-сайту, что ведет к связыванию ошибочных, не соответствующих кодону матрицы аминоацил-тРНК и обуславливает ошибки при считывании генетической информации. В результате в пептидную цепь включаются необычные аминокислоты и синтезируются неактивные молекулы белка. Процесс связывания аминогликозидов с микробной клеткой энергозависим и осуществляется за счет энергии аэробного метаболизма.

Образование неполноценных белковых молекул, не выполняющих функции бактериальных протеинов ведет к нарушению структуры и функцию цитоплазматической мембраны.

#### **Классификация аминогликозидов.**

В основу классификации аминогликозидов положен принцип использования препаратов в современной клинической практики, частоты нежелательных побочных эффектов и формирования резистентности (таб. 3.1).

Таблица 3.1

#### **Классификация аминогликозидов**

<b>I поколение</b>	<b>II поколение</b>	<b>III поколение</b>	<b>IV поколение</b>
Стрептомицин	Гентамицин (гарамицин)	Амикацин (амикин, биклин)	Изепамицин (исепацин)
Неомицин		Тобрамицин (небцин, бруломицин, обрацин)	
Канамицин		Сизомицин Нетилмицин (нитилин, нетромицин)	

Старые аминогликозиды (I-поколение) в связи с недостаточной антибактериальной активностью, но высокой нефро- и ототоксичностью в настоящее время используются крайне редко, а в педиатрии вообще запрещены для парентерального применения

### Спектр активности.

Спектр активности данных препаратов широкий (таб. 3.2).

Таблица 3.2

### Спектр активности аминогликозидов

Грам(+) кокки:	Стафилококки, включая PRSA и некоторые MRSA (аминогликозиды II-III поколений); Стрептококки и энтерококки умеренно чувствительны к стрептомицину и гентамицину.
Грам(-) кокки:	Гонококки, менингококки - умеренно чувствительны.
Грам(-) палочки:	<i>E.coli</i> , протеи (аминогликозиды I-III поколений), клебсиеллы, энтеробактеры, серрации (аминогликозиды II-III поколений); <i>P.aeruginosa, Acinetobacter spp.</i> (аминогликозиды II-III поколений).
Микобактерии:	<i>M.tuberculosis</i> (стрептомицин, канамицин и амикацин). <i>M. avium</i> и другие атипичные микобактерии (амикацин)
Анаэробы устойчивы.	

Стрептомицин активен в отношении возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

### Предупреждения

1. Пневмококки устойчивы к аминогликозидам, поэтому ошибкой является их применение при внебольничной пневмонии.

2. Стрептококки, включая группу зеленающих стрептококков, в целом малочувствительны к аминогликозидам. Но при применении совместно с пенициллином отмечается выраженный синергизм. Поэтому при лечении, например, бактериального эндокардита, используют сочетание бензилпенициллина (или ампициллина) с гентамицином (или стрептомицином).

3. Несмотря на то, что сальмонеллы и шигеллы *in vitro* чувствительны к аминогликозидам, для лечения шигеллеза и сальмонеллеза эти антибиотики нельзя применять в связи с низкой эффективностью. Это обусловлено плохим проникновением аминогликозидов внутрь клеток человека, где локализуются шигеллы и сальмонеллы. Чтобы избежать ненужных исследований и не вводить клиницистов в заблуждение при интерпретации результатов определения чувствительности, не рекомендуется определять чувствительность к аминогликозидам шигелл и сальмонелл.

### Резистентность.

В нашей стране доступность гентамицина отечественного производства способствовала неоправданно широкому использованию этого антибиотика не только в стационарах, но и в широкой амбулаторной практике. В течение по-

следних двадцати лет гентамицин необоснованно широко назначается гинекологами, урологами, нефрологами, терапевтами и другими специалистами при самых различных заболеваниях. Это привело к селекции и накоплению среди населения грамотрицательных бактерий, резистентных к гентамицину, штаммы бактерий, резистентные к гентамицину, обладают перекрестной устойчивостью к тобра- и сизомицину. Это означает, что у пациента, носителя гентамицинрезистентных штаммов, бесполезно рассчитывать на эффективность и тобра-, и сизомицина.

В последние годы отмечен существенный рост частоты распространения в госпитальных условиях гентамицинрезистентных микроорганизмов (грамотрицательных бактерий, стафилококков). Уровень гентамицинрезистентности в России достиг рекордных цифр и варьирует от 46% до 74%, а среди грамотрицательных бактерий - от 13% у *Escherichia coli* до 91% у рода *Acinetobacter*. Неуверенность в эффективности гентамицина заставляет клиницистов чаще прибегать к назначению амикацина, причем у тяжелых больных - сразу при поступлении в качестве "стартового" аминогликозида. Подобная практика имеет свои издержки. Известно, что расширение показаний к амикацину выше определенного предела влечет за собой формирование амикацинрезистентности (в России этот показатель варьирует от 1% до 29%).

Современные знания о механизмах резистентности позволили сформулировать некоторые правила выбора аминогликозидов при грамотрицательных инфекциях (в зависимости от микробиологических данных о чувствительности):

- ✓ при резистентности к гентамицину чувствительность к тобрамицину и сизомицину отсутствует, даже если она обнаруживается *in vitro*, так как имеет место перекрестная резистентность;
- ✓ значительная часть штаммов, устойчивых к гентамицину и тобрамицину, сохраняет чувствительность к нетилмицину;
- ✓ при широком использовании нетилмицина, амикацин сохраняет свою активность и может применяться как аминогликозид резерва при синегнойной инфекции;
- ✓ при частом применении амикацина происходит селекция штаммов, устойчивых ко всем без исключения аминогликозидам;
- ✓ для лечения инфекций, вызванных энтеробактериями, препаратами выбора являются гентамицин и нетилмицин (нетромицин);
- ✓ для инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, выбор осуществляется между нетилмицином (нетромицин) и амикацином.
- ✓ выявление устойчивости стафилококков к гентамицину является маркером устойчивости к другим аминогликозидам независимо от результата, полученного *in vitro*. В этих случаях рассчитывать на положительный эффект лечения стафилококковой инфекции аминогликозидами нецелесообразно, необходимо использовать антибиотики стафилококкового спектра.

### **Гентамицин**

Систематические наблюдения частоты выделения гентамицинрезистентных *Staph. aureus* появились в середине 70-х годов.

Эти штаммы, как правило, устойчивы к большинству других антибиотиков (пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, канамицин, тобрамицин, сизомицин, эритромицин, клиндамицин и др.). Такие стафилококки являются носителями R-плазмид, кодирующих продукцию 3 типов инактивирующих энзимов: AAD-4', APH-3 и APH-2".

Другие грамположительные кокки (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus* группы В), гемолитические стрептококки (*S. viridans*) устойчивы к гентамицину и ко всем другим аминогликозидам частично или полностью.

Активность гентамицина или стрептомицина в сочетании с бензилпенициллином является синергидной для стрептококков групп А и В, *Str. viridans*, *S. faecalis*, умеренно чувствительных или устойчивых к гентамицину, пределы колебаний минимальной подавляющей концентрации (МПК) от 5 до 125 мкг/мл.

В отношении штаммов *S. faecalis* с высокими уровнями резистентности к гентамицину и другим аминогликозидам, определяемой продукцией аминогликозидмодифицирующих энзимов (APH-3', APH-2', AAC-6'), сочетания гентамицина с бензилпенициллином, гентамицина с ампициллином или других аминогликозидов с бета-лактамами антибиотиками обычно не проявляют синергизма. *S. faecium* с низким или высоким уровнями резистентности к гентамицину ведут себя аналогично *S. faecalis*.

### **Тобрамицин**

Антимикробный спектр этого антибиотика характеризуется некоторыми особенностями действия:

- он несколько более активен, по сравнению с гентамицином, в отношении *P. aeruginosa*;
- устойчивость к тобрамицину у гентамицинустойчивых штаммов *P. aeruginosa* неполная перекрестная.

Другие неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Acinetobacter* spp.) также несколько более чувствительны к тобрамицину, чем к гентамицину.

В отношении стафилококков тобрамицин характеризуется полной перекрестной устойчивостью с гентамицином.

Другие грамположительные кокки (*Str. pyogenes*, стрептококки группы В, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*) в большинстве случаев устойчивы к тобрамицину.

Энтерококки (*Str. faecalis*, *Str. faecium*) более устойчивы к тобрамицину, чем к гентамицину.

### **Сизомицин**

Особенностью действия этого антибиотика по сравнению с гентамицином является его несколько более высокая активность в отношении энтеробактерий, особенно *Proteus* spp., *Citrobacter*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., некоторых штаммов *P. aeruginosa*, *St. aureus*.



Он менее активен, чем тобрамицин, в отношении *Ps. aeruginosa*. Устойчивые к сизомицину штаммы *P. aeruginosa* в большинстве случаев устойчивы к гентамицину, тобрамицину при сохранении чувствительности к амикацину.

**Нетилмицин.** N-этильное производное сизомицина.

Спектр действия нетилмицина аналогичен гентамицину и другим представителям данной группы аминогликозидов, однако некоторые гентамицинрезистентные энтеробактерии сохраняют чувствительность к нетилмицину, особенно среди *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*.

*Активность нетилмицина против P. aeruginosa* слабее, чем у гентамицина, но выше последнего в отношении *Serratia marcescens*. Частота выделения чувствительных к нетилмицину штаммов среди гентамицинрезистентных широко варьирует.

Гентамицинустойчивые энтеробактерии в 70% случаев были чувствительны к амикацину и в 14% - к нетилмицину.

**Амикацин.** Полусинтетическое производное канамицина А.

Основной особенностью амикацина является сохранение чувствительности к его действию большинства гентамицинрезистентных штаммов энтеробактерий, *P. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий, *St. aureus*, коагулазонегативных стафилококков.

Проявляет синергизм, как и другие аминогликозиды с антипсевдомонадными пенициллинами (азлоциллин, пиперациллин), в отношении *Ps. aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Активность амикацина против всех видов микроорганизмов в весовом отношении ниже, чем у гентамицина и других современных аминогликозидов, что компенсируется большими дозами препарата, применяемыми у больных.

Устойчивость к амикацину у штаммов, резистентных к аминогликозидам I поколения, полная перекрестная, к современным - частичная.

В настоящее время среди аминогликозидов средством эмпирической терапии при ургентных состояниях может служить лишь амикацин, поскольку к его действию сохраняют чувствительность более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Назначение других аминогликозидов при терапии тяжелых процессов возможно лишь после подтверждения чувствительности к гентамицину и другим новым представителям данной группы выделяемых возбудителей, в противном случае оно может быть неэффективным.

### **Фармакокинетика**

Современные аминогликозиды практически аналогичны по фармакокинетическим свойствам.

*Главными путями введения являются:*

- внутримышечно – если у больного нет серьезных гемодинамических нарушений;
- внутривенно болюсно (в течение 5-7 мин.);
- капельно (в течение 30-60 мин.), но не струйно, так как у препаратов узкий терапевтический коридор;
- эндолимфатически;

- местно в виде мазей, линиментов;
- эндотрахеально;
- внутрь (неомицин).

Практически не всасываются в ЖКТ (не более 2% от принятой дозы), поэтому перорально назначаются для селективной деконтаминации ЖКТ перед операциями на толстом кишечнике или у пациентов, находящихся в ОРИТ. Но всасывание может достигать до 10-20% при инфекционных заболеваниях ЖКТ.

Хорошо всасываются при введении внутримышечно, интраперитонеально и интраплеврально. Плохо проходят через ГЭБ (при воспалении оболочек проницаемость несколько увеличивается), У новорожденных в спинномозговой жидкости достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых. Применяются при системных инфекциях только парентерально, внутримышечно или внутривенно. Гентамицин практически не связывается белками сыворотки крови (0 - 25%). Связывание гентамицина, как и других аминогликозидов, с белками возрастает при снижении концентрации двухвалентных ионов (кальция и магния) (таб. 3.3).

По сравнению с β-лактамами и фторхинолонами хуже проходят через различные тканевые барьеры (ГЭБ, ГОБ), создают более низкие концентрации в бронхиальном секрете, желчи. Высокие уровни отмечаются в ткани почек. Хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма больного. Внутри клеток аминогликозиды не проникают, это ограничивает их возможность влиять на внутриклеточные микроорганизмы.

Таблица 3.3

#### Фармакокинетика аминогликозидов

Препарат	T1/2, ч.	Объем распределения, % от массы тела	Почечный клиренс, мл/мин.	Связывание с белком, %	Время достижения макс. концентрации, ч.	Выведение почками, %	Кумуляция
<b>Стрептомицин</b>	2-3	26	70	25-35	1-2	60	+
<b>Канамицин</b>	2-2,5	21-27	75-84	-	1	50-80	-
<b>Гентамицин</b>	1,7-2,3	14-22	47-119	25-30	1	59-100	+
<b>Тобрамицин</b>	2-2,5	12-17	37-57	-	0,5-1	90	-
<b>Сизомицин</b>	2,5-3,5	14-20	66-67	25	0,5	80-87	-
<b>Амикацин</b>	2-3	18-30	79-100	4-11	1	65-94	-
<b>Нетилмицин</b>	1,5-2,7	15-20	80-87	незначительно	0,5-1	45-90	-

В печени не метаболизируются и выводятся с мочой в неизменном виде путем клубочковой фильтрации.

При нарушении выделительной функции почек накапливаются в организме больного с удлинением периода полувыведения. Скорость экскреции также зависит от возраста, сопутствующей патологии. У пациентов с лихорадкой, значительно увеличивается, при снижении функции почек и у пожилых

пациентов – снижается.  $T_{1/2}$  всех препаратов - 2-3,5 ч. У новорожденных в связи с незрелостью почек  $T_{1/2}$  возрастает до 5-8 ч.

Проникает через плаценту, в пупочном канатике содержится 25 - 30% уровня в материнской крови. Обнаруживается в тканях плода при его применении с лечебной целью у матери; в тканях почек накапливается; концентрации антибиотика в легких, сердце, скелетной мускулатуре достигают терапевтических.

### **Показания к применению и рекомендуемые схемы лечения**

Опыт отечественных и зарубежных клиник показывает, что препараты аминогликозидного ряда остаются в арсенале наиболее часто используемых антибиотиков, особенно в хирургических и реанимационных отделениях.

- Основными показаниями к применению современных аминогликозидов являются тяжелые инфекции, вызываемые преимущественно грамотрицательными возбудителями (сепсис, септический эндокардит, острый и хронический остеомиелит в стадии обострения, тяжелые инфекции кожи и мягких тканей, инфекции дыхательных путей и др.).
- Аминогликозиды успешно применяются при лечении госпитальных пневмоний, вызываемых множественно-устойчивыми штаммами грамотрицательных бактерий, что обусловлено особенностями спектра их действия, охватывающего большинство аэробных возбудителей гнойно-воспалительных процессов легких и бронхов (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Serratia marcescens*). Трудности лечения хронических форм инфекционно-воспалительных заболеваний легких и бронхов обусловлены плохим проникновением антибиотиков в гнойный очаг, снижением их активности в присутствии гнойной мокроты. В составе комбинированной антибактериальной терапии, наряду с аминогликозидами в зависимости от вида возбудителя используют антипсевдомонадные пенициллины (тикарциллин, пиперациллин, азлоциллин); цефалоспорины III поколения при выделении *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella*, *Serratia*. При тяжелых заболеваниях дыхательных путей с вовлечением в процесс легочной паренхимы аминогликозиды целесообразно назначать одновременно парентерально и местно (аэрозольтерапия, интратрахеальные инстилляции). Однако в этом случае обязательным является фармакокинетический мониторинг в связи с возможным всасыванием аминогликозидов в кровь при таких способах их введения.
- Аминогликозиды являются действенным средством лечения сепсиса, обусловленного *Yersinia enterocolitica*, в комбинации с ампициллином - энтерококкового менингита.
- Амикацин или тобрамицин в сочетании с тикарциллином рекомендуются и эффективно применяются в лечении тяжелых форм сепсиса, эндокардита, вызываемого *P. aeruginosa*, в сочетании с клиндамицином, хлорамфениколом, метронидазолом - при сепсисе после операций на толстой кишке.
- Комбинированная терапия (цефалоспорин плюс аминогликозид) наиболее показана при тяжелых инфекциях в отделениях интенсивной тера-

пии. В качестве "стартового" аминогликозида лучше использовать нетилмицин (нетромицин) ввиду широкой распространенности штаммов, резистентных к гентамицину. Нетилмицин реже, чем другие аминогликозиды, вызывает побочные ото- и нефротоксические реакции, и является наиболее безопасным. При включении аминогликозидов в стартовые схемы лечения новорожденных высокого риска, в том числе глубоко-конедоношенных, следует отдать предпочтение нетилмицину.

- Нетилмицин (нетромицин) в комбинации с цефалоспоридами 2-го поколения обеспечивает и даже превосходит результаты, получаемые ранее при назначении комбинации гентамицина с цефалоспоридами 3-го поколения, при этом последние могут сохраняться в резерве, например, для лечения манифестных форм гнойно-септических инфекций. Более того, доказано, что практическое применение аминогликозидов с цефалоспоридами 2-го поколения (цефуроксим) вместо традиционных цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим, цефтазидим и др.) достоверно снижает риск бактериемий, вызванных госпитальными штаммами метициллинрезистентного стафилококка в отделениях интенсивной терапии. При такой тактике антибиотикотерапии более токсичный амикацин остается препаратом резерва. Назначение амикацина в отделениях интенсивной терапии показано при доказанной псевдомонадной (синегнойной) этиологии инфекционного процесса, когда выделенный штамм *Pseudomonas aeruginosa* устойчив к нетилмицину.
- Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются важной областью применения аминогликозидов. Условия их применения при данной патологии оптимизированы: рекомендованы дозы и интервалы дозирования в зависимости от стадии заболевания, свойств возбудителя. При неосложненных инфекциях нижних отделов мочевыводящих путей аминогликозиды могут применяться в низких дозах (например, гентамицин амбулаторно у взрослых больных в единственной дозе 100 мг внутримышечно). При осложненном течении ИМП с вовлечением в процесс почечной ткани аминогликозиды должны применяться в полной дозе.
- Аминогликозиды (главным образом гентамицин) применяют для профилактики послеоперационных гнойных осложнений в колоректальной хирургии. В этом случае гентамицин внутримышечно или внутривенно назначают в дозе 1,5 мг на 1 кг массы тела в комбинации с клиндамицином (0,6 г) внутривенно или метронидазолом (500 мг) внутривенно или ректально (2 г).
- Стрептомицин и канамицин используются при туберкулезе.
- Стрептомицин также эффективен при чуме и бруцеллезе.
- Место аминогликозидов в амбулаторной практике. При амбулаторном применении антибиотиков чрезвычайно важным является соблюдение стратегических принципов антибиотикотерапии, в частности - принципа минимальной достаточности. Другими словами, использование с благими намерениями в амбулаторной практике препаратов резерва, которыми являются аминогликозиды, оборачивается неблагоприятными

последствиями. Следовательно, в участковой практике проводить лечение инфекций аминогликозидами во взрослой практике нерационально, а в детской противопоказано.

P.S. Рекомендовать к запрещению использование аминогликозидов для лечения инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторных условиях, как это сделано в г. Москве (Приказ КЗ г. Москвы №211 от 05.05.1999 г.).

### **Побочные реакции**

Аминогликозиды относятся к препаратам с высокой частотой НПР. Для них характерны специфические нежелательные реакции, которые осложняют применение.

Этой группе препаратов свойствен узкий коридор безопасности, т. е. незначительный разрыв между эффективным и токсическим уровнем концентраций в крови.

*Факторы риска развития нежелательных реакций.*

- ✓ Пожилой возраст.
- ✓ Высокие дозы.
- ✓ Длительное применение (более 7-10 дней).
- ✓ Гипокалиемия.
- ✓ Дегидратация.
- ✓ Поражения вестибулярного и слухового аппарата.
- ✓ Почечная недостаточность.
- ✓ Одновременный прием других нефротоксичных и ототоксичных препаратов (амфотерицин В, полимиксин В, фуросемид и др.).
- ✓ Одновременное введение с миорелаксантами.
- ✓ Миастения.
- ✓ Быстрое внутривенное введение аминогликозидов или их больших доз в брюшную и плевральную полость.

### **Меры профилактики нежелательных реакций.**

- ✓ Не превышать максимальные суточные дозы, если нет возможности определять концентрацию аминогликозидов в крови.
- ✓ Контролировать функцию почек до назначения аминогликозидов и затем каждые 2-3 дня путем определения креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина.
- ✓ Соблюдать максимальную продолжительность терапии - 7-10 дней, исключения составляют бактериальный эндокардит - до 14 дней, туберкулез - до 2 мес.
- ✓ Нельзя назначать одновременно два аминогликозида или заменять один препарат другим, если первый аминогликозид применялся в течение 7-10 дней. Повторный курс можно проводить не ранее чем через 4-6 недель.
- ✓ Контролировать слух и вестибулярный аппарат (опрос пациентов, при необходимости аудиометрия).

К основным проявлениям специфического нежелательного действия аминогликозидов относятся:

- Ототоксическое действие (10-25%) (вестибулярные и слуховые расстройства, головокружение, спонтанный и спровоцированный нистагм, синдром Меньера, нарушение слуха до полной глухоты) (таб. 3.4).

Таблица 3.4

### Сравнительная нефро- и ото- токсичность

По степени снижения общей токсичности	Нефротоксичность %	Ототоксичность %
Гентамицин	11	7
Тобрамицин	8	3
Амикацин	5,5	7
Нетилмицин	1	3

Данное осложнение возникает из-за способности накапливаться аминогликозидов в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа, приводя к их дегенеративным изменениям. Одновременно возникают дегенеративные изменения в афферентных нервных окончаниях во внутреннем ухе.

Стрептомицин и гентамицин в первую очередь вызывают вестибулярные расстройства (изменяется походка), а другие антибиотики кохлеарные расстройства (глухоту). Глухота носит необратимый характер.

Наибольшая опасность возникновения данного осложнения существует при парентеральном использовании неомицина, канамицина, и амикацина.

Частота слуховых расстройств при лечении гентамицином в стандартных дозах обычно невысока и колеблется в пределах 3 - 8%; она возрастает у больных с нарушениями выделительной функции почек.

Вестибулярные и слуховые расстройства при гентамицинотерапии практически не наблюдаются у новорожденных и грудных детей, даже при лечении высокими дозами антибиотика (5 - 6 мг/кг в сутки). Имеются экспериментальные данные о меньшей ото- и нефротоксичности тобрамицина, однако эти различия достоверно не подтверждены клиникой.

- Нефротоксичность (полиурия, жажда, протеинурия, энзимурия, фосфолипидурия, повышение уровня креатинина и мочевины в крови; в редких случаях олигурия) (таб. 3.4).

Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушении функции многих ферментов (Na, K – АТФ-азы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов) Возникает клиника интерстициального нефрита (нарушается концентрационная функция почек, в моче появляется белок и лейкоциты).

Осложнение носит обратимый характер, если не произошло наслоения на имеющуюся патологию почек. Наиболее опасны гентамицин, амикацин, канамицин, тобрамицин.

Частота возникновения этих реакций возрастает при длительной терапии аминогликозидами в высоких дозах, совместном применении с другими препаратами (фуросемид, этакриновая кислота, антибиотики гликопептиды, полимиксины и др.);

- Аллергические реакции (кожные сыпи, уртикарии, ларингоспазм) возникают редко. Перекрестная аллергия наблюдается со всеми представителями группы аминогликозидов.
- К редким осложнениям терапии аминогликозидами относятся парестезии, мышечная слабость (вследствие гипокальциемии, гипокалиемии), флебиты, нарушения всасывания из ЖКТ (за счет угнетения транспортных систем в слизистой оболочке кишечника, в результате происходит снижение усвоения аминокислот, сахаров, жирных кислот, и может приводить к синдрому мальабсорбции).
- При быстром внутривенном введении высоких доз аминогликозидов возможны развитие нейромышечной блокады, иногда остановка дыхания. Аминогликозиды вмешиваются в синтез белков, понижают синтез и чувствительность Н-холинорецепторов к ацетилхолину пре- и постсинаптической мембраны. Проявляется угнетением дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц.

Опасность развития этого осложнения увеличивается при их одновременном применении с анестетиками, миорелаксантами, препаратами магния, линкомицином, клиндамицином, антидепрессантами, при переливании больших объемов цитратной крови и др.

Условия способствующие возникновению нервно-мышечного блока:

- ✓ Создание токсической концентрации.
- ✓ Наличие наследственной и приобретенной предрасположенности к нарушению нервно-мышечной передачи (миастения).
- ✓ Назначение аминогликозидов недоношенным новорожденным и новорожденным. В силу онтогенетических особенностей у них не велики запасы ацетилхолина в пресинаптических окончаниях и при поступлении возбуждения в синаптическую щель выделяется меньшее количество ацетилхолина. Кроме этого у детей раннего возраста выше активность ацетил- и бутирилхолинэстераз.

В случае возникновения паралича дыхания проводят гемодиализ или перитонеальный диализ, назначают внутривенно капельно кальция хлорид и прозерин. Последний вводят на фоне внутривенной инъекции атропина, через 1-2 мин. после учащения пульса.

**Лекарственные взаимодействия**

Аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце или инфузионной системе с пенициллинами, цефалоспорины, гепарином, левомецетина сукцинатом (выпадают в осадок) (таб. 3.5).

Во время приема аминогликозидов и в течении 2 (лучше 4) недель после их отмены не рекомендуется вводить:

1. Ототоксичные препараты – фуросемид, полимиксин, ристомицин, гликопептиды, этакриновую кислоту;
2. Нефротоксичные препараты – цефалоспорины 1 поколения, уреидо- и карбоксипенициллины, ристомицин, полимиксин, ванкомицин, ацикловир, ганцикловир, амфотерицин В, фуросемид, этакриновую кислоту,

- препараты платины и золота, декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), индометацин;
3. Миорелаксанты, препараты магния, антидепрессанты, линкомицин, клиндамицин так как они способствуют возникновению нервно-мышечного блока и нарушения дыхания;
  4. Дигоксин и феноксиметилпенициллин – нарушается их всасывание.

Таблица 3.5

**Значимые варианты взаимодействия аминогликозидных препаратов.**

<b>Препараты</b>	<b>Результаты взаимодействия</b>
Амилорид	Снижение проникновения аминогликозидов в проксимальные каналцы, уменьшение нефротоксичности
Амфотерицин В	Повышение нефротоксичности
Цефалотин	Возрастание частоты ото-, нефротоксических реакций
Цисплатин	Возрастание нефротоксичности
Фуросемид, этакриновая кислота	Возрастание ототоксичности
Миорелаксанты	Увеличение опасности развития нейромышечной блокады
Пенициллины, особенно карбенициллин	Физико-химическое взаимодействие со снижением эффективности аминогликозидов
Ванкомицин	Увеличение нефротоксичности
Индометацин и др. НПВС	Уменьшение почечного клиренса аминогликозидов, замедляют экскрецию препаратов.

**Принципы дозирования аминогликозидов**

Ввиду того, что при применении аминогликозидов могут развиваться тяжелые нежелательные реакции, а также учитывая особенности их фармакокинетики (выведение через почки в неизменном виде), особое внимание следует уделять правильному расчету доз аминогликозидов. При этом следует принимать во внимание два ключевых положения:

- доза аминогликозидов (не только у детей, но и у взрослых!) должна рассчитываться, исходя из массы тела;
- доза должна быть скорректирована исходя из индивидуальных особенностей пациента: возраст, функция почек, локализация инфекции.

**Факторы, определяющие дозу аминогликозидов**

*Ожирение/истощение.*

Так как аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости и не накапливаются в жировой ткани, их дозы при ожирении следует уменьшать. В случае превышения идеальной массы тела на 25% и более дозу, рассчитанную на фактическую массу тела, следует снизить на 25%. У истощенных пациентов дозу, наоборот, следует увеличить на 25%.

*Возраст.*

Необходимо уменьшать дозу аминогликозидов у пожилых пациентов, так как у них отмечается возрастное снижение клубочковой фильтрации. Новорож-



денные дети должны получать относительно большую на кг массы тела дозу, поскольку у них увеличен объем распределения. Так, доза гентамицина составляет у них до 7,5 мг/кг/сут. В целом у новорожденных доза аминогликозидов и кратность введения зависят от двух факторов: степени недоношенности и постнатального возраста. Это связано с незрелостью функции почек, становление которой происходит после рождения.

#### *Функция почек*

Поскольку аминогликозиды выделяются из организма в неизменном виде с мочой, при нарушении функции почек необходимо снижать суточную дозу. Наиболее информативный показатель функции почек - клиренс эндогенного креатинина ( клубочковая фильтрация), который рассчитывается у взрослых по формуле Кокрофта и Голта (Cockroft, Gault, 1976),

*Для мужчин:*

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8}$$

*Для женщин:*

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$$

**а у детей по формуле Шварца (Schwarz, 1987).**

$$КК = \frac{\text{Длина тела}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)} \times 0,8} \times k$$

где k – возрастной коэффициент перерасчета:

- ✓ 0,33 – недоношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
- ✓ 0,45 – доношенные новорожденные в возрасте до 2 лет;
- ✓ 0,55 – дети в возрасте от 2 до 14 лет;
- ✓ 0,55 – девочки старше 14 лет;
- ✓ 0,70 – мальчики старше 14 лет.

Для правильного выбора дозы аминогликозидов определение креатинина сыворотки крови и расчет его клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2-3 дня.

Снижение клиренса креатинина более чем на 25% от исходного уровня свидетельствует о возможном нефротоксическом действии аминогликозидов, уменьшение более чем на 50% - является показанием для отмены аминогликозидов. При почечной недостаточности *первая разовая доза* гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляет 1,5-2 мг/кг, амикацина - 7,5 мг/кг. *Последующие разовые дозы* определяются по показателям указанным в таблице 3.6.

**Дозирование аминогликозидов в зависимости от уровня креатинина**

Антибиотик, первоначальная разовая доза, мг/кг	Интервал между введениями, ч; кли- ренс креатинина, мл/мин				Дополнительная доза после се- анса гемодиали- за, мг/кг
	> 80	80 - 50	50 - 10	< 10	
Амикацин 5,5 - 7,5	8 - 12	12	24 - 36	36 - 48	2,5 - 3,75
Гентамицин, 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1 - 1,5
Нетилмицин, 1,3- 2,2	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1
Сизомицин, 0,7 - 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	2
Тобрамицин, 1,5	8	8 - 12	12 - 24	24 - 48	1

*Тяжесть и локализация инфекции.*

При менингите, пневмонии, сепсисе назначают максимальные дозы; при пиелонефрите, бактериальном эндокардите - средние дозы. Особенно высокие дозы вводят пациентам с муковисцидозом и при ожогах, так как у них нарушено распределение аминогликозидов, но при этом желательно определять концентрацию аминогликозидов в крови.

**Кратность введения**

Традиционно аминогликозиды вводились 2-3 раза в сутки.

Однако в результате многочисленных исследований было показано, что во многих случаях всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить один раз.

При однократном режиме введения клиническая эффективность не снижается, а частота нежелательных реакций даже может уменьшаться.

Однократное введение применяется при большинстве показаний. Исключение составляют эндокардит, менингит, период новорожденности.

При однократном введении аминогликозиды лучше всего вводить внутривенно капельно в течение 15-20 мин, так как внутримышечно трудно ввести большой объем препарата.

Суточная доза аминогликозидов при однократном введении составляет 100% от стандартной или несколько меньше (75 - 80%).

Продолжительность лечения определяется динамикой клинических симптомов заболевания и скоростью элиминации возбудителя, в большинстве случаев она на 2 - 3 дня меньше, чем при традиционных режимах применения аминогликозидов.

**Терапевтический лекарственный мониторинг**

Для аминогликозидов установлена взаимосвязь между их концентрацией в крови, антимикробным эффектом и частотой развития ототоксичности и нефротоксичности. В то же время фармакокинетика аминогликозидов имеет боль-

шие индивидуальные колебания. Вследствие этого при введении средних доз препаратов примерно у половины пациентов отмечаются субтерапевтические концентрации (таб. 3.7).

Таблица 3.7

**Ситуации, при которых фармакокинетический мониторинг  
аминогликозидов обязателен**

<b>Показания к контролю фармакокинетики аминогликозидов</b>	
<i>Общие</i>	<i>Специальные</i>
Длительность применения больше 5 дней	Хроническая почечная недостаточность
Неопределенность клинических результатов	Транзиторное изменение выделительной функции почек
Высокая лихорадка	Хронический амбулаторный перитонеальный диализ
Конституционные или патологические отклонения (ожирение, истощение, увеличенные объемы внеклеточной жидкости и др.)	Недоношенность, ожоги, муковисцидоз, отсутствие эффекта лечения, ранние признаки нефро- и ототоксичности и др.

При проведении терапевтического лекарственного мониторинга определяют: пиковую концентрацию аминогликозидов в сыворотке крови - через 60 мин после внутримышечного введения препарата или через 15 мин после окончания внутривенного введения; остаточную концентрацию - перед введением очередной дозы (таб. 3.8).

Таблица 3.8

**Терапевтические концентрации аминогликозидов в сыворотке крови**

<b>Препарат</b>	<b>Концентрация, мкг/мл</b>	
	<b>пиковая, не менее</b>	<b>остаточная, не более</b>
Гентамицин	6-10	2
Тобрамицин	6-10	2
Нетилмицин	6-10	2
Амикацин	20-30	
Канамицин	20-30	10

Установление пиковой концентрации не ниже порогового значения, свидетельствует о достаточности используемой дозы аминогликозида, при этом ее высокие уровни не представляют опасности для пациента.

Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень, свидетельствует о кумуляции препарата и об опасности развития токсических эффектов. В этом случае снижают суточную дозу или удлиняют интервал между разовыми дозами. При однократном введении всей суточной дозы достаточно определять только остаточную концентрацию.

Таким образом, оптимизация применения аминогликозидов предполагает ряд подходов, выполнение которых способствует не только снижению частоты побочных реакций, но и повышению эффективности терапии.

## Дозы аминогликозидов

Антибиотик	Разовая доза	
	взрослые, дети старше 14 лет	дети до 14 лет
<b>Амикацин</b> Внутримышечно,  Внутривенно	0,5 г каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 1,5 г).  При введении 1 раз в сутки по 1 - 1,5 г через 24 ч.	По 5 - 7,5 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 15 мг/кг); 7,5 - 10 мг/кг по показаниям через 24 ч.
<b>Гентамицин</b> Внутримышечно,  Внутривенно  Местно	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг).  При введении 1 раз в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч. По 1-2 капли в пораженный глаз 3-4 раза в сутки	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг). 3-5 мг/кг в сутки в 1-2 введения.
<b>Сизомицин</b> Внутримышечно, Внутривенно	0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг).	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 4 мг/кг).
<b>Нетилмицин</b> Внутримышечно,  Внутривенно	По 0,5 - 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз в сутки 3 - 4 мг/кг через 24 ч.	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч. (максимальная суточная доза 5 мг/кг)
<b>Тобрамицин</b> Внутримышечно,  Внутривенно  Местно	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза - 5 мг/кг). При введении 1 раз в сутки, 4,5 мг/кг через 24 ч. По 1-2 капли в пораженный глаз 3-4 раза в сутки.	По 1 мг/кг каждые 8 - 12 ч (максимальная суточная доза 5 - 6 мг/кг через 24 ч).

**Беременность.**

Аминогликозиды проходят через плаценту, имеется высокий риск ототоксичности и нефротоксичности.

*Гентамицин* переходит через плаценту, при этом ИПП колеблется от 30 до 50%. В амниотическую жидкость проникает в ограниченном количестве, оказывает весьма слабое ототоксическое влияние в отношении плода. Категория FDA C. Применение в период беременности возможно только по жизненным показаниям. Беременная женщина должна быть информирована о возмож-

ных последствиях.

Имеются сообщения о развитии необратимой двухсторонней врожденной тугоухости у детей, матери которых получали *стрептомицин, тобрамицин, гентамицин, амикацин* в период беременности. *Амикацин, стрептомицин, канамицин, нетилмицин, тобрамицин* - категория FDA D.

*Неомицин* - категория отсутствует. Применение запрещено.

*Стрептомицин* - запрещено в I триместре, в остальных - по жизненным показаниям.

#### **Лактация.**

Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно влияние на микрофлору кишечника. Применение разрешено с осторожностью.

#### **Педиатрия.**

Амикацин и гентамицин разрешены к использованию с периода новорожденности внутривенно и внутримышечно. Стрептомицин применяется с 0 месяцев внутримышечно. У недоношенных и новорожденных период полувыведения аминогликозидов увеличен за счет пониженных функций почек, что может привести к кумуляции и токсическому действию аминогликозидов. Применять с осторожностью.

#### **Герiatrics.**

У пожилых людей повышен риск ото- и нефротоксичности. Их необходимо дозировать в соответствии с возрастом, массой тела и функциональной способностью почек. Следует избегать максимальных доз.

## Глава 4.

### *Клиническая фармакология антибактериальных препаратов группы хинолонов.*

Хинолоны - большая группа антимикробных препаратов, объединенных единым механизмом действия: ингибированием фермента бактериальной клетки - ДНК-гиразы.

Первым препаратом из класса хинолонов была налидиксовая кислота (неграм), применяемая с 1962 г. (таб. 4.1).

Таблица 4.1

#### **Хронология клинического применения хинолонов/фторхинолонов**

<b>Начало клинического применения, год</b>	<b>Препарат</b>
1962	Налидиксовая кислота
1986	Норфлоксацин
1987	Ципрофлоксацин
1991	Офлоксацин
1992	Темафлоксацин*, эноксацин, ломефлоксацин
1997	Спарфлоксацин*, левофлоксацин
1998	Тровафлоксацин*, грепафлоксацин*
1999	Гатифлоксацин*, моксифлоксацин
2000	Клинафлоксацин*, гемифлоксацин
2001	Гареноксацин

\* - запрещен к использованию

Хинолоны, в связи с особенностями фармакокинетики и спектра антимикробного действия, имеют ограниченную область применения и показаны для лечения инфекций мочевыводящих путей и некоторых кишечных инфекций. К представителям данного класса антимикробных препаратов быстро развивается резистентность бактерий. Для лечения генерализованных форм инфекционных процессов и инфекционно-воспалительных заболеваний разной локализации эти препараты не применяются.

Принципиально новые соединения удалось получить при введении атома фтора в 6-е положение молекулы хинолона. Наличие атома фтора (одного или нескольких) в молекуле и различных заместителей в разных позициях определяет особенности антибактериальной активности и фармакокинетических свойств отдельных препаратов. В зависимости от числа атомов фтора выделяют монофторированные, дифторированные и трифторированные соединения. Однако число атомов фтора не оказывает влияние на антимикробную активность препаратов. В настоящее время фторхинолоны занимают одно из ведущих мест среди антимикробных средств для лечения различных инфекционных заболеваний и гнойно-воспалительных процессов в неинфекционной клинике.

### **Классификация хинолонов по поколениям.**

В основе их деления положены спектр действия, скорость вторичной резистентности, активность, фармакокинетические характеристики, нежелательные эффекты и показания.

#### **Нефторированные.**

##### **Хинолоны 1 поколения.**

Кислота налидиксовая (невиграмон, неграм), кислота оксолиниевая, кислота пипемидиевая (палин, пипрам).

**Хинолоны 2 поколения**, так называемые фторированные хинолоны, которые подразделяются по количеству атомов фтора на:

##### Монофторхинолоны

- Норфлоксацин (флоксацин, баразан)
- Эноксацин (гирамид)
- Пефлоксацин (пемфлацин, абактал)
- Офлоксацин (таривид)
- Ципрофлоксацин (ципробай)
- Руфлоксацин

##### Дифторхинолоны

- Ломефлоксацин (максаквин)
- Спарфлоксацин (загам)

##### Трифторхинолоны

- Тосуфлоксацин
- Флероксацин

Кроме этого, существует классификация, разработанная преимущественно на спектре активности (таб. 4.2).

Таблица 4.2

### **КЛАССИФИКАЦИЯ ХИНОЛОНОВ**

I поколение – нефторированные	II поколение – «граммотрицательные»	III поколение – «респираторные»	IV поколение – «респираторные» + «антианаэробные»
Налидиксовая кислота	Ципрофлоксацин	Спарфлоксацин	Моксифлоксацин
Оксолиниевая кислота	Норфлоксацин	Левифлоксацин	Гемифлоксацин
Пипемидиновая кислота	Офлоксацин		
	Пефлоксацин		
	Ломефлоксацин		

Так как хинолоны I поколения применяются исключительно при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, в данной главе они рассмотрены не будут.

### **Фторхинолоны**

Следующий этап развития препаратов (80-е годы прошлого века) представлен фторированными соединениями (фторхинолонами) с принципиально новым уровнем антимикробной активности:

➤ антибиотики оказались высокоактивны в отношении широкого спектра грамотрицательных, некоторых грамположительных микроорганизмов и внеклеточных возбудителей и характеризовались привлекательными фармакокинетическими свойствами (высокая биодоступность и др.) – ципрофлоксацин, офлоксацин, флероксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин.

После появления первого фторхинолона (норфлоксацин) были синтезированы многочисленные соединения этого ряда и значительная часть из них (около 15 препаратов) дошла до клинического использования, однако не все из них получили широкое применение.

Фторхинолоны являются препаратами широкого антимикробного спектра, охватывающего грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные микроорганизмы.

Фармакологический эффект данных препаратов бактерицидный. При этом в отношении быстрodelящихся клеток возникает уже через несколько часов, а медленноделющихся клеток - через 1-2 дня.

### **Механизм действия**

Механизм антимикробного действия фторхинолонов заключается в ингибировании ими ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, ключевого фермента бактериальной клетки, ответственного за процесс нормального синтеза ДНК.

**ДНК – гираза (топоизомераза 2 типа), фермент обеспечивающий**

- ✓ Разрыв связей в молекуле ДНК с образованием свободных концов;
- ✓ Раскручивание нитей ДНК для считывания информации;
- ✓ Сшивку разрезанных концов ДНК и окончательную её «укладку» (топологию) в хромосоме.

**Топоизомераза 4 типа обеспечивает:**

- ✓ Синтез белков SOS-системы, защищающих микробную клетку от воздействия на нее неблагоприятных факторов внешней среды;
- ✓ Образование филаментных форм палочковидных бактерий, что является обязательным условием деления клеток.

Крайне важно, ДНК-гираза у бактерий (прокариот) принципиально (и по структуре и по количеству субъединиц, и функции) отличается от ДНК-гиразы эукариот (клеток человека и грибов). Именно это объясняет высокую избирательность в действии фторхинолонов против микроорганизмов и минимальную токсичность этих препаратов для человека.

### **Развитие резистентности**

У микроорганизмов может развиваться устойчивость к фторхинолонам, хотя частота спонтанных мутаций очень низкая. В последние годы накаплива-



ются данные о распространении устойчивости среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В России устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) является реальной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P. aeruginosa*. Появляются данные о росте устойчивости к фторхинолонам среди пневмококков.

### **Спектр активности**

*Высокочувствительным к фторхинолонам* является большинство штаммов *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *M. Catarrhalis*, *E. Coli* (штаммы, чувствительные к налидиксовой кислоте), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Acinetobacter* spp.

*К чувствительным микроорганизмам* относятся *E. coli* (штаммы, устойчивые к налидиксовой кислоте), *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Bordetella* spp., *Enterobacter* spp., *Legionella* spp., *Yersinia* spp., *Serratia* spp., *Campylobacter* spp., *Staphylococcus* spp. (включая штаммы, устойчивые к метициллину), некоторые штаммы *Clostridium* (*C. perfringens*). Среди штаммов *Pseudomonas*, в том числе *P. aeruginosa*, а также *S. aureus*, *Streptococcus* spp. (в том числе *S. Pneumoniae*), *Legionella*, *Listeria*, *Providencia*, *Serratia*, имеются как чувствительные, так и умеренно чувствительные штаммы.

*Как правило, умеренно чувствительными* являются *Brucella* spp., *Corynebacterium* spp., *Gardnerella*, *Chlamydia* spp., *Mycobacterium tuberculosis* (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин и др.), стрептококки.

*Устойчивы к действию фторхинолонов:* грибы, вирусы, трепонемы и большинство простейших.

Фторхинолоны проявляют хорошую активность в отношении атипичных микробов: хламидий, микоплазм, легионелл, а также микобактерий; в отношении них наиболее активным препаратом является спарфлоксацин.

Фторхинолоны проявляют активность в отношении различных видов грамположительных и грамотрицательных анаэробных бактерий.

### **Микробиологические особенности хинолонов II поколения:**

- Малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы;
- Не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.
- Низкая антипневмококковая активность этого поколения фторхинолонов ограничивает их применение при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей, в т. ч. и при внебольничной пневмонии.
- Ципрофлоксацин обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa*.

### **Микробиологические особенности хинолонов III поколения:**

- Обладают более высокой активностью в отношении пневмококков (включая пенициллинорезистентные) и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).
- Более активны в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.), *M. tuberculosis*.

Следующий этап развития хинолонов (1990-е годы) связан с появлением ди- и трифторированных соединений, обладающих усиленной активностью в отношении грамположительных бактерий (особенно *S. pneumoniae*) и внутриклеточных возбудителей. Данные качества и обусловили название этих препаратов – «респираторные» фторхинолоны, – относимых согласно современной классификации к III (левофлоксацин) и IV (моксифлоксацин, гемифлоксацин) поколениям хинолонов /фторхинолонов.

#### **Микробиологические особенности хинолонов IV поколения:**

- По антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят хинолоны предшествующих поколений;
- Обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis* и др.), что дает потенциальную возможность применять их при интраабдоминальных и тазовых инфекциях в виде монотерапии;
- Наилучшим антипневмококковым эффектом обладают гемифлоксацин и моксифлоксацин.
- Моксифлоксацин характеризуется также высокой активностью против анаэробов, сравнимой с таковой имипенема, метронидазола и клиндамицина.

#### **Фармакокинетика**

Фторхинолоны вводят внутривенно (кроме руфлоксацина, спарфлоксацина, флероксацина). Все препараты можно назначать внутрь.

Характерна высокая биодоступность при приеме внутрь, которая достигает от 60 % (ципрофлоксацин, руфлоксацин, спарфлоксацин) до 100 % офлоксацин. Исключением является норфлоксацин, биодоступность которого после приема внутрь составляет 35 – 45%. Норфлоксацин создает высокие концентрации только в кишечнике, мочевыводящих путях и предстательной железе. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через ГЭБ, достигая терапевтических концентраций в ликворе.

Таблетки нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом. Прием пищи несколько замедляет всасывание препаратов, не влияя на объем всасывания.

Фторхинолоны быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальных концентраций в крови через 1 - 2 ч. (исключение - пролонгированные препараты: флерофлоксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин 3-6 часов). T<sub>1/2</sub> составляет 5 - 10 ч., что позволяет назначать их 2 раза в сутки.

Для спарфлоксацина и руфлоксацина T<sub>1/2</sub> составляет соответственно 18 - 20 и 36 ч, в связи с чем возможно их применение 1 раз в сутки и реже. При повторном применении возможна некоторая кумуляция ряда препаратов или их метаболитов.

Фторхинолоны в низкой степени связываются с белками сыворотки крови - менее 30%. Имеют большой объем распределения (90 л и более), что свидетельствует об их хорошем проникновении в различные ткани, где создаются концентрации, во многих случаях близкие к сывороточным или превышающие их (таб. 4.3).

Таблица 4.3

Препараты.	Фармакокинетические параметры фторхинолонов												
	С макс, мг/л	Т макс, ч	T1/2, ч	Биодоступность, %	Связь с белками, %	Объем распределения, л/кг	Биотрансформация в печени, %	Выведение ЖКТ, %	Почечное выведение, %	Кол-во приемов в сутки	Инфекции ЦНС	Проникновение через плаценту	Пути введения
Ципрофлоксацин	2 – 2,9	1-1,5	3-5	60-80	20-40	2,5 - 3,5	15-30	40-50	40 – 60	250-750 мг. * 2 раза (пища замедляет всасывание но не уменьшает)	+	+	Внутрь, в/в
Офлоксацин	3,5–5,3	1,1-1,4	5-7	95-100	25	1,2 - 1,4	5	5-10	80 – 90	200-400 мг. * 2 раза (запивать небольшим кол-вом воды)	+	+	Внутрь, в/в
Пефлоксацин	3,8–4,1	1,5	6-14	90-100	20 -30	1,1 - 1,7	-	30-40	60	400 мг*2 (во время еды)	+	+	Внутрь, в/в
Норфлоксацин	1,4 - 1,8	1- 3	3,3-5	35-40	14	-	небольшая	30-40 (неизменном)	30 – 40 (неизменном)	400 мг. * 2 раза (за 1 час до или через 2 час. после еды.	+	+	Внутрь
Эноксацин	2,1-3,7	1,9	3,4-6,4	70-90	40-51	2,5-3	-	30	60-70	200 мг. * 2 раза (не зависит от приема)	-	?	Внутрь
Ломефлоксацин	3-5,2	0,5-2	6,5-7,8	95-100	21	1,5-2,1	10-15	10-15	70-80 (неизменном)	400 мг. * 1 раз	-	?	Внутрь
Левифлоксацин	2,8-5,2	1-2	6-8	99	30-40	1,2 -1-8	5	10	80-90 (неизменном)	250-500 мг. * 1-2 раза	-	?	Внутрь, в/в
Флероксацин	4,4-6,8	1-2	8,6-12	90-100	23	0,8-1,2	-	-	70	1-2	-	-	-
Руфлоксацин	1,9-5,4	4	36	60	60	1,6-2	-	-	30-50	1	-	-	-
Спарфлоксацин	1,2-1,6	2,7-6	18-20	60	44	1,6-1,9	40	60	5-10 и 40 метаб.	400мг.*1; 200мг.*1 (нез-мо от пищи)	+	-	Внутрь

В частности, отмечается хорошее проникновение фторхинолонов: в слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, легкие, почки, синовиальную жидкость, где концентрации составляют более 150% по отношению к сывороточным. Препараты хорошо проникают в альвеолярные макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты человека, что имеет важное значение для лечения инфекций с внутриклеточной локализацией микробов (таб. 4.4).

Таблица 4.4

### Проникновение фторхинолонов в ткани.

*Показатель проникновения: концентрация в биосубстрате / концентрация в сыворотке*

Препарат	Альвеолярные макрофаги	Слизистая бронхов	БА жидкость	Кожа	Ткань простаты	Воспалительный экссудат	Желчь
Левифлоксацин	18,5	1,55	2,0	1,44	1,28	0,96	1,28
Ципрофлоксацин	10,6	1,7	1,9	1,9	1,86	1,17	5,08
Спарфлоксацин	65,5	3,3	63	1,2	1,44	1,17	9,6
Моксифлоксацин	24,5	2,07	6,95	1	-	0,84	12,27

Фторхинолоны метаболизируют в организме, при этом биотрансформации в большей степени подвержен пефлоксацин и спарфлоксацин (50 - 85%), в наименьшей – офлоксацин, ломефлоксацин и левофлоксацин (менее 10%); остальные препараты по степени метаболизма занимают промежуточное положение.

Элиминация фторхинолонов в организме осуществляется почечным и внепочечным (биотрансформация в печени, экскреция с желчью, выведение с фекалиями и др.) путями. При экскреции фторхинолонов почками в моче создаются концентрации, достаточные для подавления чувствительной к ним микрофлоры в течение длительного времени. Офлоксацин и ломефлоксацин почти полностью выводятся из организма почками в неизменном виде, поэтому при снижении клиренса эндогенного креатинина ниже 30 мл/мин необходимо снижать дозу этих препаратов в 2-3 раза (таб. 4.5).

Период полувыведения левофлоксацина и гемифлоксацина составляет 6-8 часов, моксифлоксацина – 8-13 часов.

Все «респираторные» фторхинолоны имеют длительный период полувыведения, что позволяет принимать их 1 раз в сутки, характеризуются высокой биодоступностью и быстрой гастроинтестинальной абсорбцией. Для фторхинолонов характерна концентрационно-зависимая бактерицидная активность в отношении пневмококков.

«Респираторные» фторхинолоны обладают высокой тканевой пенетрацией, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой оболочки бронхов и жид-

кости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрации, существенно превосходящие МПК чувствительных к ним возбудителей респираторных инфекций.

Таблица 4.5

**Влияние почечной недостаточности на период полуэлиминации фторхинолонов (часы)**

Препараты	Нормальная функция почек	Почечная недостаточность
Офлоксацин	3-8	40-50
Ломефлоксацин	7-8	21-38
Пефлоксацин	6-14	10-15
Ципрофлоксацин	3-7	5-10
Норфлоксацин	2-5	5-10
Спарфлоксацин	19	38

**Лекарственное взаимодействие**

1. Всасывание фторхинолонов в ЖКТ резко ухудшается при одновременном приеме антацидов, сукральфата, препаратов, содержащих катионы Ca, Mg, Al, Fe, Zn. Антацидные препараты, содержащие алюминий и магний, существенно снижают всасывание фторхинолонов из желудочно-кишечного тракта. Если антациды применяют с разрывом 4 ч, их влияние на всасывание незначительно.

2. Ципрофлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут ингибировать метаболизм теофиллина, кофеина и непрямых антикоагулянтов в печени и повышать их концентрацию в крови. Другие фторхинолоны (офлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, спарфлоксацин, руфлоксацин, темафлоксацин) не влияют на метаболизм теофиллина.

3. При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог.

4. Фторхинолоны (кроме ципрофлоксацина, офлоксацина, ломефлоксацина) нельзя комбинировать с бактериостатическими антибиотиками, возникает антагонизм.

5. Возможно комбинированное применение фторхинолонов с клиндамицином, эритромицином, метронидазолом, ванкомицином, пенициллинами, цефалоспорины или аминогликозидами.

6. Для усиления действия на грамположительные кокки их сочетают с ванкомицином, на анаэробы с метронидазолом, клиндамицином.

7. Пробеницид, уреидопенициллины, циметидин – нарушают экскрецию фторхинолонов (офлоксацина, ломефлоксацина) почками, что способствует их накоплению в организме.

**Показания**

Инфекции мочевыводящих путей.

Фторхинолоны широко применяются у больных с инфекциями мочевыводящих путей. Эффективность при неосложненных и осложненных инфекциях составляет 70 - 100% (включая инфекции, вызванные *P. aeruginosa* и другими микроорганизмами, устойчивыми к другим антибактериальным препаратам).

Хорошие результаты получены у больных с бактериальным и бактериально-хламидийным простатитом (55 - 100%).

#### Инфекции, передающиеся половым путем.

Фторхинолоны эффективны, в первую очередь при гонорее. При острой неосложненной гонорее разной локализации (включая глотку и прямую кишку) действенность фторхинолонов составляет 97 - 100% даже при одноразовом применении.

Препараты показали хорошие результаты при инфекции, вызванной *N. ducrey*, в том числе штаммами, устойчивыми к пенициллину и другим антибиотикам. Менее выраженный эффект фторхинолонов наблюдается при урогенитальной инфекции, вызванной хламидиями (элиминация возбудителя составляет 45-100%) и микоплазмами (33 - 100%).

При сифилисе препараты этой группы не применяются.

#### Кишечные инфекции.

Хорошие результаты при применении фторхинолонов наблюдаются при кишечных инфекциях (сальмонеллез, дизентерия, различные формы бактериальной диареи, включая диарею путешественников, энтероколиты, вызванные токсигенными штаммами *E. coli*, холера, кампилобактериоз).

#### Инфекции дыхательных путей.

В случаях респираторных заболеваний фторхинолоны имеют важное значение при лечении инфекций нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит, бронхоэктатическая болезнь), вызванных грамотрицательной микрофлорой, включая *P. aeruginosa*.

Фторхинолоны III и IV поколений эффективны при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*.

Хорошие результаты получены при применении фторхинолонов (прежде всего ципрофлоксацина) при лечении инфекций нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом.

Применение фторхинолонов как препаратов первого ряда при инфекциях верхних дыхательных путей нецелесообразно.

#### Хирургические инфекции.

Фторхинолоны являются эффективными препаратами для лечения тяжелых форм гнойно-воспалительных процессов в коже, мягких тканях, гнойных артритов, хронического остеомиелита, вызванных грамотрицательными аэробными бактериями (включая *P. aeruginosa*) и *S. aureus*.

#### Гинекологические инфекции.

Учитывая хорошее проникновение фторхинолонов в гинекологические ткани (матка, влагалище, маточные трубы, яичники), их успешно применяют при лечении острых воспалительных заболеваний органов малого таза.

#### Септицемия, бактериемия.

Фторхинолоны (парентерально или внутрь) эффективны при септических процессах, сопровождающихся бактериемией, вызванной грамотрицательными и грамположительными аэробными микроорганизмами.

#### Инфекции центральной нервной системы.

Лечение вторичных бактериальных менингитов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин).

#### Инфекции у больных с нейтропенией.

Фторхинолоны применяются для профилактики и лечения инфекций у больных с нейтропенией. Показанием для назначения препаратов является риск развития инфекций, вызываемых грамотрицательной микрофлорой.

#### Туберкулез и другие микобактериозы.

Фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин) успешно применяли в комплексной терапии тяжелых, осложненных форм туберкулеза, вызванного резистентными к основным противотуберкулезным препаратам штаммами микобактерий. Являются препаратами для лечения бактериальных (немикобактериальных) осложнений у больных туберкулезом. В настоящее время используют левофлоксацин и моксифлоксацин для лечения лекарственноустойчивых форм туберкулеза в составе комплексной терапии.

#### Профилактика инфекций.

Применяются для профилактики инфекций при различных оперативных вмешательствах с высоким риском развития инфекций, для профилактики инфекций при трансплантациях костного мозга, инфекций мочевыводящих путей при эндоуретеральных манипуляциях, перед операцией по поводу мочекаменной болезни, при подготовке к литотрипсии.

Препараты используются для профилактики рецидивов инфекции (у больных муковисцидозом, при хронической инфекции мочевыводящих путей, нейтропении и др.).

При зоонозных инфекциях – сибирская язва, чума, туляремия используются ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин.

Норфлоксацин с учетом фармакокинетики должен использоваться только при инфекциях ЖКТ, мочевых путей и простатите.

#### Применение в педиатрии.

Мировой опыт наблюдения свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости фторхинолонов (побочные реакции были такими же, как у взрослых, и встречались с той же частотой). Артралгии встречались у детей, получавших фторхинолоны, в 0,4 - 1,3% случаев. Несмотря на хорошие результаты и низкий показатель побочных реакций, включая артралгии, фторхинолоны запрещены в педиатрии. Они должны рассматриваться как препараты резерва при угрожающих жизни инфекциях.

#### **Побочные реакции**

Фторхинолоны, как правило, хорошо переносятся больными, как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении.

Все фторхинолоны в условиях избыточной инсоляции вызывают фоточувствительность. Это связано с фотодеградацией молекулы хинолона под влиянием УФ-лучей и с образованием свободных радикалов O<sub>2</sub>, повреждающих кожные структуры. Описаны случаи тяжелого фотодерматита. Важно, что фототоксические реакции могут развиваться не только на фоне приема фторхинолона, но и в течение нескольких дней после отмены препарата. Наибольшую фототоксичность проявляют спарфлоксацин и ломефлоксацин (частота 10%

и более). Практически не вызывают это осложнение левофлоксацин, моксифлоксацин (< 0,5%).

Таблица 4.6

**Частота побочных реакций (%) при применении ФХ**

Побочные реакции	ЦФЛ	ОФЛ	ПФЛ	НОР	ЭНО	ЛФЛ	СПФЛ	ФЦН	ТОФЛ
Всего, средние данные (число больных у которых проведено лечение)	9,3 9473	4,5 15641	9,7 1437	9,1 2206	6,2 2407	10,1 3238	4,8 2754	21 4234	3,6 3010
<b>Со стороны ЖКТ</b>	2,1 – 5,0	3,0 – 3,2	4,2	1,8 – 2,8	3,8	3,9 – 5,1	2,0	11,0	2,3
<b>Со стороны ЦНС</b>	0,4 – 1,6	0,9 – 1,0	1,1 – 1,2	0,8 – 4,4	1,2	2,3 – 5,5	0,6	9,0	0,4
<b>Кожные реакции (сыпь, зуд)</b>	0,1 - 1,4	0,4 – 0,7	1,3 – 2,4	0,4 – 0,6	0,6 - ,7	3,5	1,6	3,0	0,8
<b>Фоточувствительность</b>	0,04		0,8			2,1 – 2,4		0,6	
<b>Гематологические</b>	1,0	0,5	2,5	5,3	0,2 – 0,7	0,7	0,4 – 1,2	0,3	0,06 – 0,08
<b>Повышение трансаминаз</b>	1,4	2,4	1,8	0,8	0,5		0,1		
<b>Повышение креатинина</b>								0,7	0,4
<b>Протеинурия</b>	0,6			0,5			0,1		0,2
Примечание. ЦФЛ – ципрофлоксацин; ОФЛ – офлоксацин; ПФЛ – пефлоксацин; НОР - норфлоксацин; ЭНО – энноксацин; ЛФЛ – ломефлоксацин; СПФЛ – спарфлоксацин; ТОФЛ – тосуфлоксацин;									

Побочные реакции при применении фторхинолонов встречаются в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (до 10%) и центральной нервной системы (0,5 - 6%) (таб. 4.6).

Более редко встречаются НПР (таб. 4.7):

- Диспептические явления: тошнота рвота, анорексия, диарея;
- Аллергические реакции, встречаются не более чем у 2% больных (сыпь, кожный зуд);
- Артралгии, артропатии, миалгии, тендовагинит. Возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых), что при физической нагрузке может вести к их разрывам;
- ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, изменение настроения, дезориентация; очень редко галлюцинации, судороги, последние обычно у лиц с повышенной возбудимостью ЦНС (больные эпилепсией, ЧМТ);
- Гемолитическая анемии (при дефиците фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), лейкопения, тромбоцитопении;
- Удлинение интервала QT на электрокардиограмме, что может провоцировать развитие желудочковых аритмий;



- Фотосенсибилизация (чаще ломефлоксацин и спарфлоксацин);
- Повышение активности трансаминаз;
- Псевдомембранозный колит, кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или влагалища;
- Эпифора (слезящийся глаз);
- Интерстициальный нефрит, кристаллурия.
- Изменение печеночных тестов встречается не чаще чем в 3% случаев. Повышение активности трансаминаз. Редко - гепатит, некроз печени или печеночная недостаточность, холестатическая желтуха (таб. 4.8).

Таблица 4.7

#### Наиболее вероятные побочные реакции, характерные для ФХ

Органы, системы	Характер побочных реакций
ЖКТ	Тошнота (чаще всего), нарушение вкуса, боли в эпигастриальной области или животе, нарушение аппетита, диарея, рвота
Печень	Повышение (транзиторное) уровня трансаминаз
Центральная и периферическая нервная система	Головные боли, головокружение, возбуждение, бессонница, общая слабость, изменения настроения
Кожа	Кожно-аллергические реакции (сыпь, зуд). Фотодерматоз
Костно-мышечная система	Артралгии, артропатии, миалгии
Кроветворная система	Слабовыраженные (транзиторные): анемия, лейкопения или лейкоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение СОЭ

Таблица 4.8

#### Возможные редкие (в том числе тяжелые) токсические реакции на ФХ

Характер действия	В эксперименте <i>in vivo</i>	В клинике: препараты, частота
Удлинение интервала QT	Все ФХ, различная степень	Клинически значимое спарфлоксацин и грепафлоксацин (< 0,001%)
Тяжелые гепатиты	Не установлены	Описаны в связи с тровафлоксацином
Интерстициальный нефрит, кристаллурия	Кристаллурия для всех ФХ	Возможны, транзиторные, описаны для ципрофлоксацина
Гематоуремический синдром	Не установлен	Только темафлоксацин
Анафилактические реакции (в том числе шок)	Не установлены	Возможны; учитывать при внутривенном введении

Прекращено медицинское применение фторхинолонов, прошедших все фазы клинических исследований и внедренных в клинику: темафлоксацина (случаи гемолиза с острой почечной недостаточностью), тровафлоксацина (не-

сколько случаев тяжелого поражения печени, некроза печени, потребовавшего трансплантации), грепафлоксацина (зарегистрированы случаи фатальных нарушений ритма сердца), гатифлоксацина (гипергликемия).

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность больных к хинолоновым препаратам.
- Детский и подростковый возраст (опасность повреждения хрящевой ткани).
- Беременные (возможный тератогенный эффект) и кормящие грудью женщины.
- Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Беременность.** По классификации FDA (Food and Drug Administration, США), ФХ относят к препаратам группы С, для которых "потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может быть оправдана несмотря на возможный риск". Спарфлоксацин – категория не определена.

Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Возможен тератогенный эффект. Высокий риск артротоксичности. Исключение – применение цiproфлоксацина и офлоксацина для лечения и профилактики сибирской язвы и чумы.

### **Лактация.**

При назначении фторхинолонов рекомендуется перевести ребенка на искусственное вскармливание.

### **Педиатрия.**

Фторхинолоны не рекомендуются назначать детям и подросткам.

### **Герiatrics.**

У пожилых людей возрастает риск разрыва сухожилий, особенно при сочетании с глюкокортикоидами.

### **Ранние фторхинолоны.**

Цiproфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин являются препаратами выбора при лечении различных инфекций мочевыводящих путей, в том числе госпитальных.

Хорошее проникновение указанных препаратов в ткань предстательной железы делает их практически безальтернативными средствами при лечении бактериального простатита.

Не целесообразно применять при внебольничных респираторных инфекциях.

При госпитальной пневмонии эти препараты имеют важное значение, так как высокоактивны против наиболее актуальных возбудителей (*Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*), причем в ОРИТ при пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), предпочтение следует отдавать *цiproфлоксацину*, обладающему наиболее выраженной природной активностью против синегнойной палочки (*в связи с тем, что в ОРИТ нашей страны частота резистентных к цiproфлоксацину штаммов P. aeruginosa превышает 30%, этот препарат следует назначать только в случае установленной чувствительности микроорганизма*).

В нереанимационных отделениях хирургического и неврологического профиля при госпитальной пневмонии высокоэффективны *офлоксацин* и *пефлоксацин*.

Важное значение ранние фторхинолоны имеют при интраабдоминальных хирургических инфекциях.

В рекомендуемых ранее схемах антибактериальной терапии перитонита в качестве средств 1-го ряда обычно указывались цефалоспорины II–III поколений в сочетании с линкозамидами или метронидазолом.

В связи с глобальным ростом устойчивости госпитальных штаммов *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином III поколения в последние годы фторхинолоны в сочетании с метронидазолом все чаще рекомендуются в качестве средств 1-го ряда.

Эффективность различных препаратов ранних фторхинолонов при интраабдоминальных инфекциях сравнима.

При инфекциях печени и желчевыводящих путей, по всей видимости, предпочтение следует отдавать *пефлоксацину*, концентрация которого в желчи более высокая.

Фторхинолоны также рекомендуются больным с панкреонекрозом с целью профилактики инфицирования, хотя в сравнительных исследованиях была показана более высокая эффективность карбапенемов.

Фторхинолоны обычно не рекомендуются при инфекциях центральной нервной системы (ЦНС) в связи с невысокой пенетрацией в спинномозговую жидкость (СМЖ), однако при менингите, вызванном грамотрицательными бактериями, устойчивыми к цефалоспорином III поколения, значение фторхинолонов возрастает. В этом случае предпочтительнее использовать *пефлоксацин*.

Наличие у ципрофлоксацина, офлоксацина двух лекарственных форм позволяет проводить ступенчатую терапию с целью уменьшения стоимости лечения.

В связи с более высокой биодоступностью *офлоксацина*, чем у *ципрофлоксацина*, доза этого препарата при внутривенном и пероральном применении одинакова.

У *ципрофлоксацина* биодоступность ниже, поэтому при переходе с парентерального введения на прием внутрь с целью поддержания терапевтических концентраций в крови следует увеличить пероральную дозу препарата (например, в/в 100 мг → внутрь 250 мг; в/в 200 мг → внутрь 500 мг; в/в 400 мг → внутрь 750 мг).

#### **Новые фторхинолоны.**

Некоторые новые фторхинолоны (левофлоксацин и моксифлоксацин) выпускаются в двух лекарственных формах - для приема внутрь и парентерального применения, что делает возможным проведение ступенчатой терапии: после начального внутривенного введения препарата через несколько дней переходят на пероральный прием; такой режим дозирования имеет наряду с удобством применения явные экономические преимущества.

Препараты позиционируются в настоящее время для лечения респираторных инфекций: внебольничная пневмония, обострение хронического бронхита, острый синусит, обострение хронического синусита.

Клиническая эффективность *моксифлоксацина* при лечении внебольничной пневмонии составляла 92-97%, обострений хронического бронхита - 89-96%, острого синусита - 87-97%, левофлоксацина - соответственно 80-96%, 83-95% и 83-96%, гатифлоксацина - 85-95, 79-86 и 85-95%.

При этом клиническая и бактериологическая эффективность новых фторхинолонов сопоставима с эффективностью других антимикробных лекарственных средств, обычно применяемых при этих заболеваниях (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, кларитромицин, азитромицин, цефуроксим, цефуроксим аксетил и др.) или их превосходит.

Многочисленные клинические исследования некоторых фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина) показали, что они эффективны при лечении других инфекций (инфекций мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, абдоминальные инфекции и др.).

Клинические исследования установили высокую эффективность *левофлоксацина* при инфекциях мочевыводящих путей (острый цистит у женщин и обострение хронического пиелонефрита), неосложненных и осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, внебольничных абдоминальных инфекциях и нозокомиальной пневмонии, в том числе вентилятор-ассоциированной.

В последние 3 года также получены убедительные клинические данные об эффективности *моксифлоксацина* в режиме монотерапии при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей, гинекологических и абдоминальных инфекций.

Возможность применения моксифлоксацина в режиме монотерапии обусловлена высокой природной активностью препарата в отношении анаэробных микроорганизмов.

Высокая активность этих препаратов в отношении основных возбудителей урогенитальных инфекций (гонорея, хламидиоз, микоплазмоз) позволяет с высокой эффективностью применять их при заболеваниях, передающихся половым путем.

*Моксифлоксацин, гемифлоксацин*, обладают очень широким спектром антимикробной активности, включающим также анаэробные микроорганизмы и метициллинрезистентные стафилококки. Таким образом, данные препараты могут стать средствами выбора при эмпирической терапии наиболее тяжелых инфекций в стационаре — госпитальной пневмонии, сепсиса, смешанных аэробно-анаэробных интраабдоминальных и раневых инфекций.

## Хинолоны II поколения

### Ципрофлоксацин

**Синонимы:** Ципробай, Ципринол, Ципролет.

Является "золотым стандартом" среди фторхинолонов. Наиболее активный в отношении грамотрицательных бактерий. Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении *P. aeruginosa*. Обладает достаточно высо-

кой природной активностью в отношении *P. aeruginosa*, сравнимой с активностью наиболее эффективных в отношении этого микроорганизма препаратов — цефтазидима и меропенема. В то же время настораживает отчетливая тенденция, наблюдаемая в последние годы, — рост частоты устойчивых штаммов *P. aeruginosa* в отделениях реанимации интенсивной терапии (ОРИТ) к фторхинолонам.

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность – 70-80%. T<sub>1/2</sub> - 4-6 ч. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

### **Дозировка**

Взрослые. Внутрь - по 0,25-0,75 г каждые 12 ч независимо от еды; при инфекциях МВП - 0,25-0,5 г каждые 12 ч; при остром цистите у женщин 0,1 г каждые 12 ч в течение 3 дней; при острой гонорее - 0,5 г однократно. Таблетки с замедленным высвобождением применяют по 0,5-1,0 г каждые 24 ч.

Внутривенно капельно по 0,4-0,6 г каждые 12 ч (нельзя вводить струйно).

Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч, внутривенно; для профилактики - по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Местно закапывают по 1-2 капли в пораженный глаз каждые 4 ч, по 2-3 капли в пораженное ухо 4-6 раз в сутки, при тяжелом течении – каждые 1-3 часа. Постепенно урежая по мере улучшения.

Дети. Только по жизненным показаниям. Внутрь - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 1,5 г/сут) независимо от еды; внутривенно капельно - 7,5-10 мг/кг/сут в 2 введения (не более 800 мг/сут). Для профилактики сибирской язвы - 10-15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 1-2 мес.

### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 0,75 г; флаконы по 50 и 100 мл с раствором для инфузий по 0,1 г и 0,2 г; концентрат для инфузий 0,1 г в ампулах по 10 мл; глазные и ушные капли, глазная мазь 0,3%.

### **Норфлоксацин**

**Синоним:** Нолицин.

В отличие от других фторхинолонов создает высокие концентрации только в ЖКТ и мочеполовых путях. Биодоступность низкая – 30-70%. Короткая длительность действия, период полувыведения составляет 3-4 часа. Системно применяется только при инфекции МВП, простатите, гонорее и кишечных инфекциях (шигеллез). Местно – при инфекциях глаз и наружного уха.

### **Дозировка**

Взрослые. Внутрь - по 0,2 - 0,4 г каждые 12 ч, при острой гонорее - 0,8 г однократно, при остром цистите у женщин – 0,4 г каждые 12 часов в течение 3 дней.

Местно закапывают по 1-2 капли в пораженный глаз каждые 4 ч, по 2-3 капли в пораженное ухо 4-6 раз в сутки, при тяжелом течении – каждые 1-3 часа. Постепенно урежая по мере улучшения.

Назначается за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,2; 0,4 и 0,8 г; глазные капли ("Нормакс") и ушные капли 0,3% во флаконах по 5 мл.

#### **Офлоксацин**

**Синонимы:** Таривид, Офлоксин.

Самый активный среди хинолонов II поколения против пневмококков и хламидий. Хуже, чем ципрофлоксацин, действует на *P.aeruginosa*. Высокая биодоступность – 95-100%.  $T_{1/2}$  – 4,5-7 часов. Мало влияет на метаболизм метилксантинов и непрямых антикоагулянтов. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза.

#### **Дозировка**

Взрослые. По 0,2 - 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно (0,2 - 0,4 г/сут в 1-2 введения). При инфекциях МВП - 0,2 г каждые 12 ч, при остром цистите у женщин 0,1 г каждые 12 ч в течение 3 дней. При острой гонорее - 0,4 г однократно. Для лечения сибирской язвы - по 0,4 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики - по 0,4 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

Местно закапывают по 1-2 капли в пораженный глаз каждые 4 ч, по 2-3 капли в пораженное ухо 4-6 раз в сутки, при тяжелом течении – каждые 1-3 часа. Постепенно урежая по мере улучшения.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,1 и 0,2 г; флаконы с раствором для инфузий по 0,2 г. Глазные и ушные капли 0,3%. Глазная мазь 0,3%.

#### **Пефлоксацин**

**Синонимы:** Абактал.

По активности *in vitro* несколько уступает ципрофлоксацину, офлоксацину и левофлоксацину. Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. Биодоступность высокая – 95-100%.  $T_{1/2}$  - 9-13 ч. Образует активный метаболит – норфлоксацин. Чаше, чем другие фторхинолоны, может вызывать тендиниты.

#### **Дозировка**

Взрослые. Первая доза - 0,8 г, далее по 0,4 г каждые 12 ч внутрь независимо от еды или внутривенно капельно (только на 5% глюкозе); при инфекциях МВП - 0,4 г каждые 24 ч; при острой гонорее и остром цистите у женщин - 0,8 г однократно. В/в. Взрослые: 0,8 на первое введение, далее по 0,4 каждые 12 часов. Вводят путем медленной инфузии в течение 1 часа.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,2 и 0,4 г; ампулы по 5 мл с раствором, содержащим 0,4 г пефлоксацина. Раствор для инъекций 4 мг/мл во флаконах по 100 мл.

#### **Ломефлоксацин**

**Синонимы:** Максаквин.

Обладает меньшей антимикробной активностью, чем другие фторхинолоны, особенно в отношении пневмококков. Не действует на *P. aeruginosa*. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза. Переносится несколько хуже, чем другие фторхинолоны. В частности, часто вызывает фотосенсибилизацию. Биодоступность препарата находится около 95-100%.  $T_{1/2}$  – 7-8 часов. Не взаимодействует с метилксантинами и прямыми антикоагулянтами.

#### **Дозировка**

Взрослые. Внутрь - 0,4-0,8 г/сут в один-два прием независимо от еды.

Местно закапывают по 1-2 капли в пораженный глаз каждые 4 ч, при тяжелом течении – каждый час до улучшения.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,4 г; глазные капли 0,3% во флаконах по 5 мл.

### Хинолоны III поколения

#### **Левофлоксацин**

**Синонимы:** Таваник.

Представляет собой левовращающий изомер офлоксацина. В два раза более активен *in vitro*, чем офлоксацин. Имеет высокую биодоступность – 99%. Период полувыведения составляет 6-8 часов.

Является основным представителем хинолонов III поколения - так называемых "респираторных" хинолонов, отличительным свойством которых является более высокая, чем у хинолонов II поколения, активность против пневмококков (включая пенициллинорезистентные штаммы), других грамположительных бактерий, микоплазм и хламидий и микобактерий. Лучше переносится, чем офлоксацин.

В отношении *P. aeruginosa* самым активным фторхинолоном остается *ципрофлоксацин*, из новых фторхинолонов реальной антипсевдомонадной активностью обладает только *левофлоксацин*.

Кроме того, устойчивость грамотрицательных бактерий к ранним и новым фторхинолонам обычно перекрестная, то есть в случае устойчивости к *ципрофлоксацину* с высокой вероятностью возбудитель также будет устойчив к *левофлоксацину* и *моксифлоксацину*.

#### **Дозировка**

Взрослые. Внутрь и внутривенно (медленно) – 0,25-0,5 г один-два раз в день независимо от еды; при остром цистите - 0,25 г один раз в день в течение 3 дней; при остром синусите 0,5 г 1 раз в сутки; при пневмонии и тяжелых формах инфекций – 0,5-0,75 г каждые 12 ч. Для лечения сибирской язвы - по 0,5 г каждые 12 ч внутривенно, для профилактики - по 0,5 г каждые 12 ч внутрь в течение 1-2 мес.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; флаконы по 100 мл с раствором для инфузий по 0,5 г/мл.

#### **Спарфлоксацин**

**Синонимы:** Спарфло.

По спектру активности близок к левофлоксацину. Высокоактивен в отношении микобактерий. Биодоступность – 60%. Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия.  $T_{1/2}$  составляет 18-20 часов. Чаше, чем другие фторхинолоны вызывает фотодерматиты. Чаше вызывает гепатотоксичность. Наиболее выражен эффект удлинения интервала QT. Не взаимодействует с метилксантинами.

#### **Дозировка**

Взрослые. Внутрь: в первый день 0,4-0,2 г в один прием, в последующие дни 0,1-0,2 1 раз в сутки.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,2 г.

### Хинолоны IV поколения

#### **Моксифлоксацин**

**Синонимы:** Авелокс.

Биодоступность препарата составляет 90%,  $T_{1/2}$  – 12 часов. Превосходит хинолоны II поколения по активности против пневмококков (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам) и атипичных патогенов (хламидии, микоплазмы), анаэробов.

В отличие от всех других фторхинолонов хорошо действует на неспорообразующие анаэробы, в том числе на *V.fragilis*. Несколько уступает ципрофлоксацину по активности в отношении грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и синегнойной палочки. Не взаимодействует с метилксантинами.

#### **Дозировка**

Взрослые. Внутрь - 0,4 г один раз в день независимо от приема пищи.

В/в по 400 мг один раз в день.

#### **Форма выпуска**

- Таблетки по 0,4 г., р-р д/инф. 400 мг/250 мл: фл., пакеты.

### Гемифлоксацин

**Синонимы:** Фактив.

Относится к IV поколению хинолонов, синтезирован в конце прошлого века Chang Yong Hong и соавт. в лаборатории LG Chemical Company (Южная Корея).

В апреле 2003 г. гемифлоксацин официально разрешен Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) США для лечения внебольничной пневмонии у взрослых и обострения хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких.

В конце 2005 г. препарат зарегистрирован в Российской Федерации.

В отношении *Streptococcus pneumoniae* гемифлоксацин обладает высокой активностью.

Активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов оказалась сравнимой с таковой ципрофлоксацина.



Высокая активность в отношении *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*.

Активность *in vitro* в отношении атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) оказалась сравнимой с таковой других «респираторных» фторхинолонов.

Анаэробы: *Peptostreptococcus*, *Clostridium non-perfringes*, *Clostridium perfringes* и другие виды *Clostridium*; *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*.

#### **Фармакокинетика.**

Быстрая абсорбция время достижения максимальной сывороточной концентрации при приеме 320 мг препарата внутрь от 0,5 до 2 часов (в среднем – 1,2 часа), высокая биодоступность (70 %) и довольно большой объем распределения (3,5 л/кг).

Очень хорошее проникновение в ткани, создавая в альвеолярных макрофагах, слизистой оболочке бронхов и жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, концентрации, существенно превосходящие МПК для чувствительных к нему возбудителей респираторных инфекций.

Длительный период полувыведения (8 часов) позволяет принимать препарат один раз в сутки.

Не подвергается метаболизму ферментами системы цитохрома P450.

27–30 % выводятся из организма в неизменном виде через почки, т. е. элиминация осуществляется преимущественно неренальными путями.

#### **Безопасность.**

Основная проблема - появление макулопапулезной кожной сыпи при длительных курсах его приема женщинами моложе 40 лет и женщинами в постменопаузальном периоде, находящимися на заместительной гормональной терапии. В этой связи в настоящее время производитель не рекомендует назначать препарат курсами более 7 дней.

Может приводить к удлинению интервала QT, в связи, с чем не рекомендуется для использования у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, электролитным дисбалансом и у принимающих антиаритмические препараты IA и III классов.

Существует возможность возникновения периферической нейропатии и патологических реакций со стороны костно-мышечной системы (повышенный риск разрыва сухожилий) при применении данного препарата.

**Показаниями** для назначения являются обострение хронического бронхита и внебольничная пневмония, вызванная чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами.

#### **Дозировка.**

Внутрь. Применять независимо от приема пищи, не разжевывая, с небольшим количеством воды. Рекомендуемая суточная доза - 320 мг 1 раз в день. Внебольничная пневмония - 320 мг один раз в день - 7 дней. Обострение хронического бронхита - 320 мг один раз в день - 5 дней. Острый синусит - 320 мг один раз в день - 5 дней.

#### **Форма выпуска.**

Таблетки, покрытые оболочкой 160 или 320мг №5 или 7.

## Глава 5.

### **Клиническая фармакология макролидных антибактериальных средств.**

Макролиды - антибиотики, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Со временем получения первого макролида - эритромицина, прошло более 50 лет, и не смотря на это, он широко применяется в клинической практике для лечения инфекций дыхательных путей, кожи и мягких тканей.

Возрастание интереса к макролидам произошло в 70-90-х годах после открытия микоплазм, хламидий, кампилобактера и легионелл. Это послужило мощным стимулом для разработки новых макролидов с улучшенными, по сравнению с эритромицином, микробиологическими и фармакокинетическими параметрами.

Возрастающая клиническая эффективность новых генераций макролидов, обусловлена расширяющимся спектром их антимикробной активности.

Наличие для новых макролидов ряда фармакологических характеристик (хорошее проникновение в ткани, низкие дозировки и малая кратность введения, хорошая клиническая и биологическая переносимость), выгодно отличают их от *эритромицина* и *олеандомицина*, а также антибиотиков других групп.

Макролидам присуща способность оказывать не только *бактериостатическое*, но и *бактерицидное* действие в отношении ряда микроорганизмов, что обусловлено их способностью накапливаться не просто в тканях, а внутриклеточно, в концентрациях, в несколько раз превышающих их содержание в крови. В результате этого и достигается бактерицидный эффект препаратов.

Макролиды отличает достаточно высокая эффективность в отношении таких микроорганизмов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы, как *стрептококки*, включая *пневмококк*.

Данная группа антибиотиков демонстрирует высокую активность против группы внутриклеточных возбудителей, таких как *хламидии*, *микоплазмы*, *легионеллы* (*возбудители атипичных инфекций*), *листерии*, *токсоплазмы*, а также против *микобактерий*, в том числе *M. avium*, возбудителей *лепры* и незначительную противогрибковую активность.

#### **Классификация**

В настоящее время класс макролидов насчитывает более десяти различных препаратов, которые в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце делятся на 3 группы:

- 1) 14-членные макролиды: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин, диритромицин, кларитромицин, флуритромицин;
- 2) 15-членные: азитромицин (является азалидом, так как в кольце имеется атом азота);
- 3) 16-членные: спирамицин, джосамицин, мидекамицин, миокамицин, рокитамицин.

Данная классификация в большей степени описывает оценку взаимодействия группы макролидов.

Другая классификация основана на спектре активности, фармакокинетических характеристиках, нежелательных эффектах.

### **1 – поколение**

- Эритромицин
- Олеандомицин

### **2- поколение**

- Спирамицин (ровамицин)
- Рокситромицин (рулид)
- Джосамицин (вильпрафен)
- Кларитромицин (кларитид)
- Мидекамицин (макропен)
- Диритромицин (динабак)

### **3-поколение**

- Азитромицин (сумамед)

### **Общие свойства**

- ✓ Преимущественно бактериостатическое действие.
- ✓ Активность против грамположительных кокков (стрептококки, стафилококки) и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, легионеллы).
- ✓ Высокие концентрации в тканях (в 5-10-100 раз выше плазменных).
- ✓ Низкая токсичность.
- ✓ Отсутствие перекрестной аллергии с  $\beta$ -лактами.
- ✓ У 14-членных макролидов взаимодействие с теофиллином, карбамазепином, циклоспорином, цизапридом и др.

### **Механизм действия**

Характер антимикробного действия макролидов обычно является бактериостатическим. Однако в высоких концентрациях, при относительно низкой микробной плотности и, особенно, в отношении тех микроорганизмов, которые находятся в фазе роста, они могут оказывать бактерицидное действие. Такой эффект макролиды проявляют, как правило, против  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А и пневмококка.

Макролиды тормозят синтез белка в клетках чувствительных микроорганизмов за счет связывания с каталитическим пептидилтрансферазным центром рибосомальной 50S-субъединицы. При этом ингибируются реакции транслокации и транспептидации, в результате чего нарушается процесс формирования и наращивания пептидной цепи (рис. 4.1).

Связывание с 50S-субъединицами рибосом характерно также для таких антибиотиков, как линкосамиды, стрептограммины и хлорамфеникол, поэтому при сочетании макролидов с этими препаратами между ними возможна конкуренция и ослабление антимикробного эффекта.

Макролиды являются слабыми основаниями, их активность возрастает в щелочной среде (рН 5,5 - 8,5), так как при этом они меньше ионизируются и лучше проникают внутрь микробной клетки, и резко снижается в кислой среде.

Обладают умеренным постантибиотическим эффектом.

Многие макролиды оказывают также некоторое противовоспалительное

и иммуномодулирующее действие. Регулируют фагоцитоз, хемотаксис и киллинг нейтрофилов. 14-членные макролиды обладают антиоксидантным эффектом.

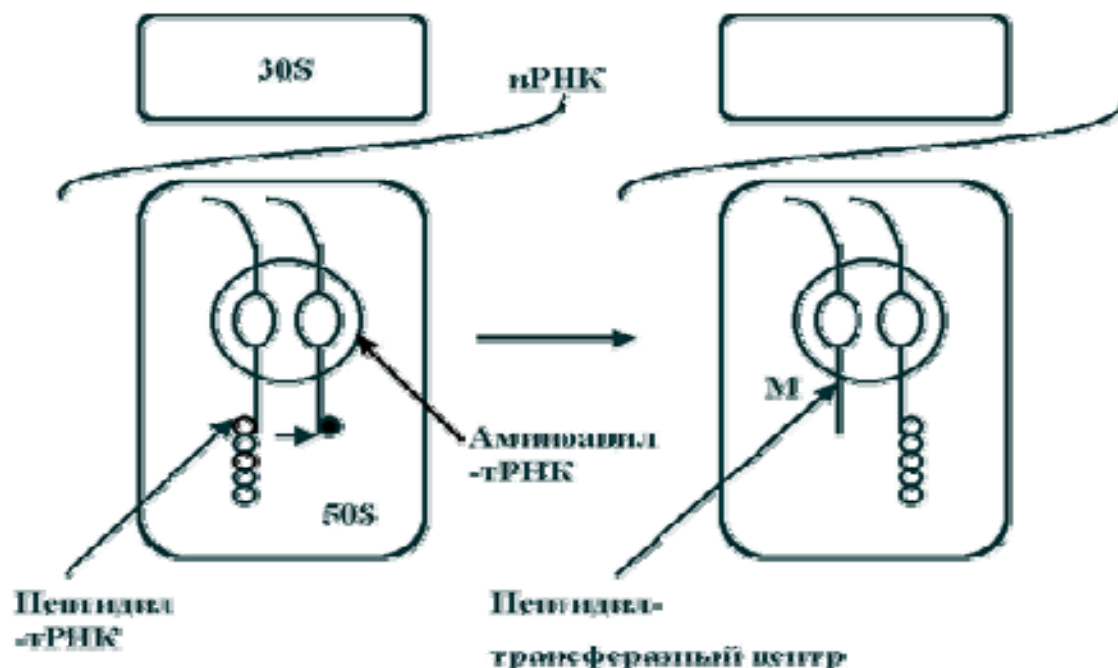


Рис. 5.1 Механизм действия макролидных антибиотиков.

#### Спектр действия

В целом группа макролидных антибиотиков проявляет активность в отношении ряда клинически значимых возбудителей (таб. 5.1)

Таблица 5.1

#### Спектр активности макролидных антибиотиков.

Streptococcus pyogenes	Moraxella catarrhalis
β-гемолитические стрептококки группы А, В, С, F	Legionella pneumophila
Streptococcus pneumoniae	Bacteroides melaninogenicus,
S. aureus (кроме MRSA), S. epidermidis, S. saprophyticus	Clostridium perfringens
Micrococcus	Mycoplasma pneumoniae
Listeria monocytogenes	Ureaplasma urealyticum
Helicobacter pylori	Chlamydia trachomatis
Bordetella pertussis	Mycobacterium avium
Corynebacterium diphtheriae	Gardnerella vaginalis
Neisseria gonorrhoeae	Neisseria meningitidis

Неактивны макролиды в отношении следующих возбудителей, представленных в таблице 5.2.

**Микроорганизмы, не чувствительные к макролидам.**

E. coli
Klebsiella
Enterobacter
Citrobacter
Serratia
Proteus
Providencia
Salmonella
Shigella (кроме азитромицина)
НГ ОБ (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter)
Стреп. группы D и G (в частности, E. faecalis и E. faecium)
Clostridium difficile, Fusobacterium

Однако среди отдельных представителей группы наблюдаются некоторые отличия в степени воздействия на тех или иных возбудителей.

Активность против пиогенных кокков.

Макролиды не имеют принципиальных различий по действию на быстро размножающиеся пиогенные кокки. Все препараты обладают примерно равноценной активностью против пневмококка.

Азитромицин обладает некоторым превосходством над другими препаратами по активности против *N. gonorrhoeae*.

В отношении *S. aureus* наилучший эффект проявляет кларитромицин.

Кларитромицин превосходит другие макролиды по действию на *S. pyogenes* и *S. agalactiae*, второе место по эффективности занимает эритромицин.

Следует подчеркнуть, что ни один из макролидов практически не действует на штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к эритромицину. Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* являются устойчивыми ко всем макролидам.

Активность против грамотрицательных бактерий.

Азитромицин превосходит другие препараты по действию на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *C. jejuni* и *P. multocida*.

Кларитромицин наиболее активен против *L. pneumophila* и *Helicobacter pylori*.

Некоторые макролиды, умеренно действуют на *Bacteroides spp.* и *B. fragilis* (не имеет клинического значения).

Микрофлора семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью к макролидам.

Активность против хламидий и микоплазм.

Макролиды обладают довольно высокой активностью против большинства хламидий, микоплазм и уреаплазм.

В отношении генитальных микоплазм (*M. hominis*) наиболее отчетливой микробиологической активностью обладает мидекамицин.

Кларитромицин превосходит другие препараты по действию на *S. trachomatis*.

#### Активность против токсоплазм и других простейших.

Практически все макролиды оказывают ингибирующее действие на *T. gondii*, но не вызывают полной их гибели.

Наиболее высокой активностью обладают спирамицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении криптоспоридий (*Cryptosporidium parvum*).

#### Активность против атипичных микобактерий.

Кларитромицин, азитромицин и рокситромицин превосходят эритромицин по действию на внутриклеточный комплекс *M. avium*, который является частым возбудителем оппортунистических инфекций у больных со СПИДом. Наиболее активным является кларитромицин, который *in vitro* в 4 раза превосходит азитромицин. Кроме того, кларитромицин лучше, чем эритромицин и азитромицин, действует на *M. leprae*.

#### Активность против другой микрофлоры.

Азитромицин, кларитромицин, рокситромицин и диритромицин превосходят эритромицин по активности против *B. burgdorferi*. Мидекамицин несколько сильнее, чем эритромицин, действует на *S. diphtheriae*.

#### **Фармакокинетика**

После приема внутрь макролиды частично разрушаются под действием соляной кислоты желудка. В наибольшей степени это касается эритромицина и олеандомицина.

Повышенную устойчивость к кислоте имеют кишечнорастворимые лекарственные формы и некоторые эфиры, например эритромицина стеарат. Новые макролиды, особенно кларитромицин, также характеризуются более высокой кислотостабильностью.

Существенное влияние на биодоступность макролидов может оказывать пища. Всасывание эритромицина при наличии пищи резко снижается, несколько меньшие изменения всасывания характерны для спирамицина, диритромицина и кларитромицина. Пища замедляет скорость абсорбции рокситромицина и азитромицина, не влияя на ее объем.

Макролиды в различной степени связываются с белками плазмы, главным образом с  $\alpha_1$ -гликопротеинами. Наибольшим связыванием характеризуется рокситромицин (92 - 96%), наименьшим - спирамицин (10 - 18%) (таб. 5.3).

Пиковые концентрации макролидов в сыворотке крови при приеме внутрь и величины, отражающие площадь под фармакокинетической кривой,

Таблица 5.3

**Фармакокинетические параметры макролидов**  
(по Bergan N., 1995; Bergogne-Berezin E., 1996 с дополнениями)

Препарат	Устойчивость к HCl	Зависимость от приема пищи	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	Концентрация по отношению к плазме матери	
					в плаценту	к плоду
Азитромицин (Сумамед)	Уст.	Сусп. Нет	37	37-50	одинакова	одинакова
		Капс. в 2 раза замедляется				
Кларитромицин (Клацид)	Уст.	Нет	50-55	42-70	-	-
Эритромицин основное	Не устойчив	Есть	30-65	40-90 (около 74)	До 10%	2%
Джосамицин (Вильпрафен)	Уст.	Усиливает всасывание	Высокая	15	-	-
Рокситромицин (Рулид)	Уст.	Нет	50	92-96	-	-
Спирамицин (Ровамицин)	Уст.	Нет	10-60	18-30	Высокие	Высокие
Мидекамицина ацетат (Макропен)	Уст.	До еды	Средняя	47	-	-

Таблица 5.4

## Фармакокинетические параметры макролидов

Препарат	Проникновение ГЭБ	Представительная железа	Превышает плазменные концентрации в		Метаболизм		Выведение			T <sub>1/2</sub> , ч.	Взаимодействие
			БЛС	Эксудат среднего уха	Печень, %	Метаболит	ЖКТ %	Почки			
								Неизменном, %	Метаболиты, %		
Азитромицин (Сумамед)	плохо	9,5	200	8	До 20	не активны	90	6	-	35-55	нет
Кларитромицин (Кларид)	плохо	хорошо	28,7	8,82	78	активен	40	20	10-15	3-7	+++
Эритромицин основание (Эритромицин)	плохо	1,1-1,5	1,1-3,2	0,8	частично	неактивен	90	2-15	-	1,5-2,5	++
Джосамицин (Вильпрафен)	плохо	-	0,3-1,85	2,25	до 80	неактивны	80	20	-	1,5-2,5	+
Рокситромицин (Рулид)	не проникает	1	1	1	до 5	неактивны	90	10	-	10-12	+
Спирамицин (Ровамицин)	плохо	высокие	по сравнению с эритромицином в 2 раза выше	-	нет	-	90	10	-	6-12	--
Мидекамицина ацетат (Макропен)	плохо	1	1-5,8	-	до 90	активны на 50%	90	10	-	1,0-1,5	++



зависят от вида препарата и дозы. С повышением дозы антибиотика его биодоступность, как правило, увеличивается.

Наиболее высокие сывороточные концентрации отмечаются при приеме рокситромицина, что можно связывать с его относительно низким тканевым аффинитетом. Самые низкие концентрации в крови характерны для азитромицина, что теоретически может создавать проблемы при инфекциях, сопровождающихся бактериемией.

Все макролидные антибиотики хорошо распределяются в организме, проникая во многие органы, ткани и среды (таб. 5.4). По способности проходить через различные гистогематические барьеры (за исключением гематоэнцефалического и гематоофтальмического) макролиды превосходят  $\beta$ -лактамы и аминогликозиды. Достоинством макролидов является способность создавать очень высокие и стабильные концентрации в тканях, превышающие уровень препаратов в сыворотке крови. Так, тканевые концентрации эритромицина в 5 - 10 раз выше, чем сывороточные. Наиболее высокие тканевые уровни, в 10 - 100 раз превышающие концентрации в крови, характерны для азитромицина. Исключение составляет рокситромицин, концентрации которого в тканях меньше, чем в крови, что, по-видимому, обусловлено высокой степенью связывания препарата с белками плазмы.

Макролиды накапливаются в миндалинах, среднем ухе, придаточных пазухах носа, легких, бронхолегочном секрете, плевральной и перитонеальной жидкости, лимфатических узлах, органах малого таза (включая предстательную железу), причем при воспалении проницаемость препаратов в соответствующий очаг увеличивается. Концентрации макролидных антибиотиков, создаваемые в этих органах и средах, превышают их МПК для основных патогенов.

В отличие от многих других антибиотиков макролиды хорошо проникают внутрь клеток и создают высокие внутриклеточные концентрации, что имеет большое значение при лечении инфекций, вызванных внутриклеточными патогенами (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp. и др.). Существенным является также то, что макролиды (в большей степени азитромицин и кларитромицин) способны проникать внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и с ними транспортироваться в воспалительный очаг.

В небольшой степени проходят через плаценту, проникают в грудное молоко.

Макролиды метаболизируются в печени при участии цитохрома P-450 (изоформа CYP3A4) с образованием, как неактивных метаболитов, так и соединений, обладающих антибактериальными свойствами (например, 14-гидроксикларитромицин). Метаболиты выделяются преимущественно с желчью и далее с фекалиями. Почечная экскреция составляет 5 - 10%.

Период полувыведения варьирует от 1,5 (эритромицин, джосамицин) до 65 (диритромицин) ч. При нарушении функции почек период полувыведения большинства макролидов (за исключением кларитромицина и рокситромицина) не изменяется, поэтому коррекции режимов дозирования не требуется. При циррозе печени может значительно увеличиваться период полувыведения эрит-

ромицина и джосамицина.

### **Нежелательные реакции**

Макролиды рассматриваются как одна из самых безопасных групп антибиотиков, очень редко вызывающих серьезные нежелательные реакции.

➤ Наиболее типичными для макролидов являются реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде болей, тошноты и рвоты, которые чаще возникают при оральном приеме высоких доз препаратов, но могут наблюдаться и при внутривенном введении. Развитие диспептических расстройств наиболее характерно для эритромицина и олеандомицина, что связано с их стимулирующим действием на моторику желудочно-кишечного тракта. Установлено, что данные препараты являются агонистами рецепторов, чувствительных к эндогенному стимулятору моторики мотилину. Другие 14-членные макролиды (рокситромицин, кларитромицин), азалиды (азитромицин) и 16-членные препараты (спирамицин, джосамицин) реже вызывают диспептические явления.

➤ Нежелательные реакции со стороны нижних отделов кишечника возникают редко, хотя описаны случаи развития диареи.

➤ При длительном применении эритромицина и тролеандомицина может развиваться холестатический гепатит, сопровождающийся желтухой, приступообразными болями в животе, эозинофилией и высоким уровнем печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

➤ В редких случаях при назначении высоких доз эритромицина и кларитромицина, особенно больным с нарушениями функции почек, наблюдаются обратимые ототоксические реакции, проявляющиеся ухудшением слуха и звоном в ушах.

➤ При внутривенном введении макролидов могут отмечаться тромбофлебиты, факторами риска развития которых являются быстрое введение и высокая концентрация растворов.

➤ Гиперчувствительность к макролидным антибиотикам отмечается очень редко.

Существуют данные, что эритромицин у детей первых недель жизни вызывает развитие пилоростеноза, требующего пилоротомии. Частота пилоростеноза при применении эритромицина возрастает в 7 раз. Рвота появляется через 24-48 час после начала приема препарата. В связи с этим новорожденным следует назначать 16-членные макролиды, не обладающие прокинетическим действием.

### **Лекарственные взаимодействия**

В процессе биотрансформации 14-членные макролидные антибиотики способны превращаться в нитрозоалкановые формы, которые связываются с цитохромом P-450 и образуют с ним неактивные комплексы.

Тем самым макролиды могут тормозить метаболизм в печени других лекарственных препаратов, повышая их концентрацию в крови и усиливая не только терапевтические эффекты, но и риск токсичности (таб. 5.5).

Таблица 5.5

**Клинически значимое лекарственное взаимодействие макролидов**

<b>Взаимодействующий препарат</b>	<b>Макролид</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Антациды	Макролиды	Уменьшение биодоступности
Ловастатин	Эритромицин	Миопатия, рабдомиолиз
Варфарин	Эритромицин	Усиление гипопротромбинемии
	Кларитромицин	
Карбамазепин	Эритромицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2 - 4 раза, повышение его токсичности
	Кларитромицин	
	Джосамицин	
Циклоспорин	Эритромицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
	Рокситромицин	
	Джосамицин	
Дигоксин	Эритромицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности*
Теofilлин	Эритромицин	Увеличение концентрации теofilлина в крови на 10 - 25%, усиление токсического действия на центральную нервную систему и желудочно-кишечный тракт
	Рокситромицин	
	Кларитромицин	
Триазолам Мидазолам	Эритромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
	Рокситромицин	
Дизопирамид	Эритромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение AUC метилпреднизолона, возможно пролонгирование его эффекта
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Бромкриптин	Эритромицин	Увеличение AUC бромкриптина
* Взаимодействие не связано с ингибированием цитохрома P-450.		

Наиболее сильным ингибитором цитохрома P-450 является олеандоми-

цин. Другие препараты по выраженности такого действия можно расположить в следующем порядке: эритромицин > кларитромицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин, джосамицин, mideкамицин.

Большинство сообщений об имеющем клиническое значение лекарственном взаимодействии макролидов касается эритромицина и кларитромицина.

### Клиническое применение

Основные показания для применения макролидных антибиотиков и дозы для различных категорий пациентов суммированы в таблице 5.6 и 5.7.

Таблица 5.6

### Показания к применению макролидов

Заболевание	Препарат
Тонзиллофарингит	Любой из макролидов
Острый средний отит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Острый синусит	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Обострение ХОБЛ	Любой из макролидов (кроме эритромицина)*
Пневмония	Любой из макролидов
Коклюш	Эритромицин
Дифтерия	Эритромицин (в сочетании с противодифтерийной сывороткой)
Легионеллез	Эритромицин
Инфекции кожи и мягких тканей	Любой из макролидов
Эритразма	Эритромицин
Хламидийный конъюнктивит	Любой из макролидов
Острый хламидийный уретрит/цервицит	Любой из макролидов (азитромицин одной дозой)
Гонорея	Азитромицин
Сифилис	Эритромицин, азитромицин**
Мягкий шанкр (шанкроид)	Любой из макролидов
Гастроэнтерит, вызванный <i>S. jejuni</i>	Любой из макролидов
Криптоспоридиоз	Спирамицин
Эрадикация <i>H. pylori</i>	Кларитромицин (в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами)
Инфекции, вызванные комплексом <i>M. avium</i>	Кларитромицин, азитромицин
Болезнь Лайма	Азитромицин, кларитромицин
Менингококковый менингит (профилактика)	Спирамицин
Эндокардит (профилактика) при различных манипуляциях и аллергии на β-лактамы	Азитромицин, кларитромицин
Периодонтит	Спирамицин
Ревматизм (профилактика)	Эритромицин
Операции на толстой и прямой кишке (профилактика инфекции)	Эритромицин в сочетании с неомицином
Профилактика эндокардита	Эритромицин
*Эритромицин слабо действует на <i>H. influenzae</i> . В США его рекомендуют сочетать с сульфаниламидами, но их назначение чревато развитием тяжелых нежелательных реакций.	
** Эффективность азитромицина не подтверждена контролируруемыми исследованиями.	

Таблица 5.7

**Дозы макролидов при наиболее распространенных инфекциях**

<b>Препарат</b>	<b>Взрослые</b>	<b>Дети</b>
Эритромицин	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 4 раза в день за 1 ч до еды	40 - 50 мг/кг в день в 4 приема.
	Внутривенно: 0,5 - 1 г 4 раза в день	Внутривенно: 30 мг/кг в сутки в 2-4 введения
Спирамицин (ро-вамицин)	Внутрь: 6 - 9 млн МЕ (2-3 г) в сутки в 2 приема	Внутрь: при массе тела 10-20 кг - 1,5 млн МЕ в сутки в 2 приема;
	Внутривенно: 4,5 - 9 млн МЕ в день в 2-3 введения	Более 20 кг – 750 тыс. МЕ/10 кг каждые 12 ч.
Джосамицин (вильпрафен)	Внутрь: 0,5 каждые 8 ч или 1,0 каждые 12 ч; при хламидиозе у беременных 0,75 мг каждые 12 ч.	30 - 50 мг/кг в сутки в 2-3 приема
Мидекамицина ацетат (макропен таблетки, суспензия)	Внутрь: (за 1 час до еды) взрослые и дети старше 12 лет по 0,4 каждые 8 ч.	Внутрь: (за 1 час до еды) дети до 12 лет 30-50 мг/кг в день в 2-3 приема
Рокситромицин (рулид)	Внутрь: (за час до еды) 0,3 г/сут в 1- 2 приема	За час до еды 5 - 8 мг/кг в сутки в 2 приема
Кларитромицин (клацид)	Внутрь: 0,25 - 0,5 г 2 раза в день. Таблетки замедленного высвобождения 1,0 каждые 24 ч (во время еды). Внутривенно 0,05 каждые 12 ч.	Старше 6 месяцев: 15 мг/кг в сутки в 2 приема
Азитромицин (сумамед)	Внутрь: 0,5 г 1 раз в сутки в течение 3 дней; 1 г однократно (при остром урогенитальном хламидиозе)	10 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней
	Внутривенно 0,5 г. каждые 24 ч.	Внутривенно (с 16 лет) 0,5 г. каждые 24 ч.

**Противопоказания.**

Гиперчувствительность, беременность (кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин), кормление грудью (кроме эритромицина).

**Беременность.**

Есть данные о нежелательном влиянии кларитромицина на плод. Категория С по критериям FDA – запрещено, есть данные об эмбриотоксическом действии у животных.

Информация, доказывающая безопасность рокситромицина и мидекамицина для плода отсутствует, не следует применять во время беременности (категория FDA отсутствует).

Эритромицин (категория В), джосамицин и спирамицин с осторожностью могут назначаться при беременности. Эритромицин плохо переходит через плаценту (индекс проницаемости плаценты составляет 10-25%) и практически не диффундирует в околоплодные воды. Не оказывает отрицательного воздействия на плод, разрешен к применению в любые сроки беременности.

Азитромицин (сумамед), джозамицин (вильпрафен) применяются при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлен (категория FDA – В).

Спирамицин (ровамицин) имеет единственное показание к применению в период беременности - токсоплазмоз беременных, спирамицин проходит через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет.

#### **Кормление грудью.**

Большинство макролидов проникают в грудное молоко, по азитромицину данные отсутствуют (официальная информация производителя – с осторожностью). Информация о безопасности для ребенка, находящегося на грудном вскармливании имеется только для эритромицина, можно применять с осторожностью. Применение других макролидов, женщинам, кормящим грудью, следует избегать. В высоких концентрациях проникают в грудное молоко – кларитромицин, мидекамицин и спирамицин.

#### **Педиатрия.**

Безопасность кларитромицина у детей до 6 месяцев не установлена. Период полувыведения рокситромицина у детей может увеличиваться до 20 часов.

Для новорожденных рекомендуется использовать эритромицин внутрь в дозах коррелирующих с массой тела и днями жизни. Однако эритромицин повышает риск гипертрофического пилоростеноза у новорожденных.

С 1 месяца используют внутрь азитромицин, джозамицин, мидекамицин, рокситромицин, спирамицин. Эритромицин можно применять как внутрь, так и парентерально.

#### **Герiatrics.**

Каких-либо ограничений для использования макролидов у пожилых людей не существует, однако надо учитывать возможные возрастные нарушения функции печени, а также повышенный риск нарушений слуха при использовании эритромицина. Следует иметь ввиду, что при снижении клиренса креатинина  $< 30$  мл/мин  $T_{1/2}$  кларитромицина увеличивается до 20ч., а его активного метаболита до 40 ч., что может потребовать коррекцию режима дозирования.

#### **Нарушения функции почек.**

При снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин период полувыведения кларитромицина может увеличиваться до 30-45 ч.

#### **Нарушение функции печени.**

Применять с осторожностью, в связи с увеличением риска гепатотоксичности и периода полувыведения (кроме азитромицина и кларитромицина).

#### **Заболевания сердца.**

Использовать с осторожностью при удлинении интервала Q-T (особенно эритромицин и кларитромицин).

**Основная характеристика отдельных препаратов группы макролидов.**

#### **Эритромицин**

Первый природный макролид. Один из самых безопасных антибиотиков, с точки зрения развития серьезных нежелательных реакций.

### **Дозировка**

Взрослые

Внутрь - по 0,25-0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до приема пищи; при стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25 г каждые 8-12 ч в течение 10 дней; для профилактики ревматической лихорадки по 0,25 г каждые 12 ч. Внутривенно капельно по 0,5-1,0 г каждые 6 ч.

Дети

Внутрь - 40-50 мг/кг/сут в 4 приема за 1 ч до приема пищи.

Внутривенно капельно - 30 мг/кг/сут в 2-4 введения.

### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,1 г, 0,2 г, 0,25 г и 0,5 г; суспензия для приема внутрь – 0,125/5мл; 0,25/5мл.; мазь 10 тыс ЕД/г; флаконы по 0,05 г, 0,1 г и 0,2 г эритромицина фосфата в виде порошка для приготовления раствора для инфузий, свечи – 0,05 и 0,1 для детей.

### **Олеандомицин**

Устаревший препарат. По антимикробному спектру близок к эритромицину, но менее активен. Хуже переносится.

### **Рокситромицин**

**Синоним:** Рулид, Рокситромицин Лек

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

#### **Отличия от эритромицина:**

- ✓ более стабильная биодоступность (50%), практически не зависящая от пищи;
- ✓ более высокие концентрации в крови;
- ✓ более длительный T<sub>1/2</sub> - 10-12 ч;
- ✓ лучшая переносимость;
- ✓ менее вероятны лекарственные взаимодействия.

### **Дозировка**

Взрослые

Внутрь - по 0,15 г каждые 12 ч или по 0,3 г каждые 24 ч за 15 мин до приема пищи.

Дети

Внутрь - 5-8 мг/кг/сут в 2 приема за 15 мин до приема пищи.

### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г и 0,3 г.

### **Кларитромицин**

**Синоним:** Клацид, Фромилид

Полусинтетический 14-членный макролид. По спектру активности близок к эритромицину.

#### **Отличия от эритромицина:**

- ✓ имеет активный метаболит - 14-гидрокси-кларитромицин, за счет которого повышена активность против *H.influenzae*;
- ✓ самый активный из всех макролидов в отношении *H.pylori*;
- ✓ действует на атипичные микобактерии (*M.avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе;
- ✓ большая кислотоустойчивость и биодоступность (50-55%), не зависящая от еды;
- ✓ более высокие концентрации в тканях;
- ✓ более длительный T1/2 (3-7 ч);
- ✓ не назначается детям до 6 мес, беременным и кормящим грудью.

### **Дозировка**

#### **Взрослые**

Внутрь по 0,25-0,5 г каждые 12 ч; 0,5 г один раз в день независимо от еды (при использовании таблеток с замедленным высвобождением); внутривенно капельно - по 0,5 г каждые 12 ч. Перед введением разовую дозу разводят как минимум в 250 мл раствора NaCl, вводят в течение 45-60 мин.

#### **Дети старше 6 месяцев**

Внутрь - 15 мг/кг/сут в 2 приема (не более 250 мг в день) независимо от еды.

### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; таблетки с замедленным высвобождением по 0,5 г ("Клацид СР"); порошок для приготовления суспензии 125 мг/5 мл; флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

## **Азитромицин**

### **Синоним:** Сумамед

Полусинтетический 15-членный макролид, входящий в подкласс азалидов.

### **Отличия от эритромицина:**

- ✓ более активен в отношении *H.influenzae*, *N.gonorrhoeae* и *H.pylori*;
- ✓ биодоступность (около 40%) меньше зависит от пищи;
- ✓ более высокие концентрации в тканях (самые высокие среди макролидов);
- ✓ имеет значительно более длительный T1/2 (до 55 ч), что дает возможность назначать препарат 1 раз в день, использовать короткие курсы (1-3-5 дней) при сохранении лечебного эффекта в течение 5-7 дней после отмены;
- ✓ лучшая переносимость;

### **Дозировка**

#### **Взрослые**

Внутрь - по 0,5 г/сут в течение 3 дней или в 1-й день - 0,5 г, в последующие 4 дня по 0,25 г, 1 раз в день; при остром хламидийном уретрите и цервиците - 1,0 г однократно. Принимать за 1 ч до приема пищи.

#### **Дети**



По 10 мг/кг в течение 3 дней или в 1-й день - 10 мг/кг, в последующие 4 дня - 5 мг/кг, 1 раз в день.

### **Формы выпуска**

Капсулы по 0,25 г; таблетки по 0,125 г и 0,5 г; сироп 100 мг/5 мл и 200 мг/5 мл; порошок для приготовления суспензии 0,2/5мл во флаконах по 15 и 30 мл; 0,1/5мл во флаконах по 20 мл.

### **Спирамицин**

**Синоним:** Ровамицин

Природный 16-членный макролид.

**Отличия от эритромицина:**

- ✓ активен против некоторых пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам, при механизме резистентности – феномен эфлюкса;
- ✓ действует на токсоплазмы и криптоспоридии;
- ✓ биодоступность (30-40%) не зависит от пищи;
- ✓ более высокие концентрации в тканях;
- ✓ лучше переносится;
- ✓ клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.
- ✓ как и эритромицин, может применяться у беременных.

### **Дозировка**

Взрослые

Внутрь по 2-3 млн МЕ (3 млн МЕ = 1 г спирамицина) каждые 8-12 ч независимо от еды; внутривенно капельно - 4,5-9 млн МЕ/сут в 3 введения.

Дети

Внутрь - масса тела < 10 кг: 2-4 пакетика по 375 тыс МЕ/сут в 2 приема; 10-20 кг: 2-4 пакетика по 750 тыс МЕ/сут в 2 приема; > 20 кг: 1,5 млн МЕ/10 кг/сут в 2 приема. Назначается независимо от еды.

### **Формы выпуска**

Таблетки по 1,5 млн МЕ и 3 млн МЕ; гранулы для приготовления суспензии в пакетиках; флаконы по 1,5 млн МЕ порошка для приготовления раствора для инфузий.

### **Мидекамицин, Мидекамицина ацетат**

**Синоним:** Макропен

Мидекамицин - природный 16-членный макролид, мидекамицина ацетат - его полусинтетическое производное, имеющее несколько большую антимикробную активность *in vitro* и улучшенную фармакокинетику.

**Отличия от эритромицина:**

- ✓ действуют на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- ✓ лучше всасываются в ЖКТ (особенно мидекамицина ацетат);
- ✓ создают более высокие тканевые концентрации (особенно мидекамицина ацетат);
- ✓ лучше переносятся;

- ✓ клинически значимые лекарственные взаимодействия не установлены.

### **Дозировка**

**Взрослые**

Внутрь - по 0,4 г каждые 8 ч за 1 ч до приема пищи.

**Дети**

Внутрь - масса тела < 30 кг: 20-40 мг/кг/сут в 3 приема, при тяжелых инфекциях 50 мг/кг/сут в 2-3 приема, масса тела > 30 кг: как у взрослых, назначается за 1 ч до приема пищи.

### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,4 г мидекамицина; порошок для приготовления суспензии 0,175 г мидекамицина ацетата/5 мл.

### **Джосамицин**

**Синоним:** Вильпрафен

**Отличия от эритромицина:**

- ✓ менее активен против большинства эритромициночувствительных микроорганизмов;
- ✓ действует на ряд стафилококков, пневмококков и БГСА, резистентных к 14- и 15-членным макролидам;
- ✓ более высокая липофильность → высокие и стабильные концентрации в органах и тканях;
- ✓ более кислотоустойчив, биодоступность не зависит от пищи;
- ✓ реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ, иногда может вызывать гипотензию;
- ✓ разрешено применение во время беременности и лактации.

### **Дозировка**

**Взрослые**

Внутрь - по 0,5 г каждые 8 ч за 1 ч до приема пищи. Суточная доза 1,0-2,0 (сироп, таблетки) 3 раза в сутки (первая доза должна быть не менее 1,0).

**Дети**

Внутрь - 30-50 мг/кг в день в 3 приема за 1 ч до приема пищи (суспензия).

Формы выпуска: Таблетки по 0,5 г; суспензия 150 мг/5 мл и 300 мг/5 мл;

Вильпрафен Солютаб® 1000 мг №10.

### **Элементы иммуномодулирующего действия макролидов.**

Макролиды оказывают модулирующее влияние на нейтрофилы (фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз), вызывают торможение окислительного взрыва и образования NO, ингибирование образования провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 6, 8, ФНО-α), усиление продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, 4, 10), и торможения адгезии микроорганизмов к слизистым дыхательных путей.

**КЕТОЛИДЫ** – новый подкласс полусинтетических 14-членных макролидных антибиотиков, в лактоном кольце которых присутствует кетонная группа. Единственным кетолидом, применяемым у взрослых и детей с 12 лет является **телитромицин**. Он используется как альтернативный препарат при аллергии на пенициллины и устойчивости микроорганизмов к макролидам.

## Глава 6.

### **Клиническая фармакология группы линкозамидов**

В группу линкозамидов входят природный антимикробный препарат **линкомицин** и его полусинтетический аналог **клиндамицин**, обладающие узким спектром антимикробной активности.

#### **Общие свойства:**

- Узкий спектр антимикробной активности;
- Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующей анаэробной флорой;
- Накапливаются в костях без утраты активности;
- У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность, перекрестная к обоим препаратам;
- Как правило перекрестная резистентность с макролидами.

#### **Механизм действия**

Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено подавлением белкового синтеза в результате взаимодействия с 50s-субъединицами рибосом бактерий. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект. Обладают умеренным постантибиотическим эффектом.

#### **Спектр активности**

К линкозамидам наиболее чувствительны:

- ✓ стафилококки (кроме MRSA),
- ✓ стрептококки,
- ✓ пневмококки,
- ✓ неспорообразующие анаэробы - пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B.fragilis*).

Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших - токсоплазм, пневмоцист, *P.falciparum*.

#### **Фармакокинетика**

Линкозамиды устойчивы к действию соляной кислоты желудочного сока. После приема внутрь быстро всасываются из ЖКТ, причем клиндамицин всасывается значительно лучше, чем линкомицин, и его биодоступность (90%) не зависит от приема пищи.

Линкозамиды распределяются в большинстве тканей и сред организма, за исключением СМЖ (плохо проходят через ГЭБ). Высокие концентрации достигаются в бронхолегочном секрете, костной ткани, желчи. Проходят через плаценту и проникают в грудное молоко.

Метаболизируются в печени, выводятся преимущественно ЖКТ, почками экскретируется 10-30% принятой дозы. Период полувыведения линкомицина составляет 4-6 ч, клиндамицина – 2,5-3 ч. Эти величины существенно не изменяются при почечной недостаточности, но могут значительно возрастать у пациентов с тяжелой патологией печени.

## **Нежелательные реакции**

*ЖКТ:* боль в животе, диарея, тошнота, рвота, ассоциированная с *C. difficile* диарея или псевдомембранозный колит (чаще при использовании клиндамицина).

*Аллергическая реакция:* сыпь, покраснение кожи, зуд.

*Гематологические реакции:* нейтропения (может проявляться болью в горле и лихорадкой), тромбоцитопения (может проявляться необычными кровотечениями или кровоизлияниями).

При внутривенном введении клиндамицина возможна гипотензия до коллапса.

## **Показания**

- Стрептококковый тонзиллофарингит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры.
- Инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу.
- Инфекции костей и суставов.
- Интраабдоминальные инфекции: перитонит, абсцесс.
- Инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции.
- Хлорохинорезистентная тропическая малярия (клиндамицин в сочетании с хинином).
- Токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином).
- Бактериальный вагиноз (местно).
- Тяжелая угревая сыпь (местно).

Учитывая узкий спектр активности линкозамидов, при тяжелых инфекциях их следует сочетать с антимикробными препаратами, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды, фторхинолоны).

## **Противопоказания**

Заболевания ЖКТ в анамнезе - неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антимикробных препаратов.

Аллергическая реакция на линкозамиды или доксорубицин.

Беременность.

Кормление грудью.

Тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

## **Предупреждения**

**Беременность.** Линкомицин, клиндамицин - переходят через плаценту, ИПП не превышает 25 -50%. В амниотическую жидкость проникает незначительно (10%). Могут концентрироваться в печени плода. Эмбрио- и фетотоксическое действие не изучено. Нет данных свидетельствующих об увеличении числа врожденных аномалий под влиянием препаратов данной группы (Карпов, 2003).

Не рекомендуется применение в период беременности. Категория FDA не определена.

**Кормление грудью.** Проникают в грудное молоко. Возможно влияние на кишечную флору, сенсбилизация ребенка. Применение не рекомендуется.

**Педиатрия.** У новорожденных клиндамицин следует применять с осторожностью, так как клиндамицина фосфат для инъекций содержит бензиловый спирт, с которым связывают развитие синдрома фатальной асфиксии у новорожденных.

**Герiatrics.** Информация о каких-либо особенностях эффекта линкозамидов у людей пожилого возраста отсутствует.

**Псевдомембранозный колит.** При жалобах пациента на жидкий стул с примесью крови необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопию. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь назначают АМП, активные в отношении *C.difficile* (метронидазол или ванкомицин). Нельзя использовать лоперамид.

**Нарушение функции почек.** При терминальной почечной недостаточности может потребоваться уменьшение дозы линкозамидов.

**Нарушение функции печени.** Поскольку линкозамиды метаболизируются в печени, при выраженных нарушениях ее функции может потребоваться понижение дозы препаратов.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Лекарственные взаимодействия линкозамидов представлены в таблице 6.1

При одновременном использовании линкозамидов с ингаляционными наркотическими средствами или миорелаксантами возможно усиление нервно-мышечной блокады, следствием чего может быть мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания. Для снятия блокады применяются антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид.

При сочетании с опиоидными анальгетиками повышается риск угнетения дыхания, вплоть до апноэ.

Каолин - и аттапульгитосодержащие противодиарейные препараты уменьшают всасывание линкозамидов в ЖКТ, поэтому между приемами этих препаратов необходимы интервалы 3-4 ч.

Не рекомендуется сочетать линкозамиды с хлорамфениколом или макролидами ввиду их антагонизма.

Таблица 6.1

#### **Совместимость линкозамидов с другими препаратами**

Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
Адсорбирующие противодиарейные средства	Уменьшение всасывания линкозамидов
Антимиастенические средства	Ослабление эффекта действия антимиастенических средств
Макролиды, хлорамфеникол	Ослабление действия линкозамидов
Саквинавир	Увеличение токсичности клиндамицина

## **Информация для пациентов**

Внутрь линкозамиды следует принимать, запивая полным стаканом воды, во избежание изъязвлений пищевода. Линкомицин принимают за 1 ч до еды.

Строго соблюдать предписанный режим назначения в течение всего курса лечения, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы.

Не принимать адсорбирующие противодиарейные средства в течение 3-4 ч до или после перорального приема линкозамида.

### **Линкомицин.**

Пища значительно уменьшает биодоступность при приеме внутрь

#### **Дозировка**

##### **Внутрь (за 1 ч до еды)**

Взрослые: 0,5 г каждые 6-8 ч за 1 ч до еды

Дети: 30-60 мг/кг/сут в 3-4 приема

##### **Парентерально**

Взрослые: 0,6-1,2 г каждые 12 ч

Дети: 10-20 мг/кг/сут. в 2 введения.

Формы выпуска: капсулы 0,25 г; 0,5 г, порошок для инъекций 0,5 г, раствор для инъекций 30 % в ампулах по 1 мл.

### **Клиндамицин.**

**Отличия от линкомицина:** более активен *in vitro*; лучше всасывается в ЖКТ; биодоступность при приеме внутрь не зависит от приема пищи; описаны случаи более частого развития псевдомембранозного колита

#### **Дозировка**

##### **Внутрь (независимо от приема пищи)**

Взрослые: 0,15-0,6 г каждые 6 ч

Дети: 10-25 мг/кг/сут (но не более 2,0 г) в 3-4 приема.

##### **Парентерально**

Взрослые: 0,3-0,9 г каждые 8 ч

Дети: старше 1 мес: 20-40 мг/кг/сут (но не более 3,0 г) в 3-4 введения.

#### **Местно**

Интравагинально на ночь 5 г крема (с помощью аппликатора) в течение 3-7 дней. Гель наносят на пораженные участки кожи 2 раза в сутки.

Формы выпуска: Капсулы 0,075 г; 0,15 г и 0,3 г, гранулы для сиропа 0,075 г/5 мл, раствор для инъекций 0,15 г/мл в ампулах по 2 мл, 4 мл и 6 мл, крем вагинальный 2 %, гель для наружного применения 1 %.

## Глава 7.

### Тетрациклины, гликопептиды и полимиксины

#### *Клиническая фармакология группы тетрациклинов*

Тетрациклины являются одним из ранних классов АМП, первые тетрациклины были получены в конце 40-х годов. В настоящее время в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленными нежелательными реакциями, которые свойственны этим препаратам, их применение ограничено. Наибольшее клиническое значение тетрациклины (природный тетрациклин и полусинтетический доксициклин) сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, некоторых зоонозах, тяжелой угревой сыпи.

#### **Общие свойства тетрациклинов**

- ✓ широкий спектр антимикробного действия;
- ✓ полная перекрестная устойчивость микроорганизмов;
- ✓ близкие фармакологические свойства;
- ✓ сходные побочные явления.

Основой молекулы тетрациклинов является полифункциональное гидро-нафтаценовое соединение, состоящее из четырех циклических структур. Различия структуры основных природных тетрациклинов связаны с наличием хлора в 7-м положении (хлортетрациклин) или гидроксильной группы в 5-м положении (окситетрациклин) (рис. 7.1).

Тетрациклины — желтые кристаллические вещества, обладающие амфотерными свойствами, что определяет их способность образовывать соли, нерастворимые комплексы с катионами многовалентных металлов, борной кислотой. Они плохо растворимы в воде, хорошо — в кислотах и щелочах, хуже — в органических растворителях. В сухом виде тетрациклины стабильны, их устойчивость в растворах зависит от значения рН, они наиболее устойчивы в кислой среде.

#### **Классификация тетрациклинов:**

1. биосинтетические (тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин);
2. полусинтетические (метациклин, доксициклин и ряд других, имеющих меньшее практическое значение).

В настоящее время применяют в медицинской практике тетрациклин, хлортетрациклин используют лишь в ветеринарии, окситетрациклин служит исходным сырьем для синтеза метациклина и доксициклина.

#### **Механизм действия:**

Оказывают бактериостатическое действие, связанное с подавлением белкового синтеза в результате взаимодействия с 30s-субъединицами рибосом бактерий. Они специфически подавляют ферменты, участвующие в процессе связывания транспортной РНК с акцепторами рибосом. Являясь ингибиторами биосинтеза белка, тетрациклины воздействуют на рибосомы клеток млекопитающих. Этот антианаболический эффект наблюдается главным образом при использовании препаратов в высоких концентрациях. В механизме действия тетрациклинов важное место отводят их способности хелатировать ионы маг-

ния. Связывая  $Mg^{2+}$ , тетрациклины могут понижать концентрацию  $Mg^{2+}$  ниже оптимальной для работы рибосомы.

### **Спектр антимикробного действия:**

Тетрациклины обладают широким спектром антимикробного действия, охватывающим большое число грамположительных и грамотрицательных микробов, спирохет, лептоспир, риккетсий, хламидий; в высоких концентрациях подавляют рост некоторых простейших.

Они мало активны или совсем не активны в отношении протеев, синегнойных палочек, большинства грибов и вирусов, слабо действуют на кислотоустойчивые бактерии.

По активности на грамположительные микроорганизмы уступают пенициллину и примерно соответствуют левомицетину.

К тетрациклинам чувствительны большинство стафилококков, стрептококков, в т. ч. анаэробов, высокоэффективны в отношении возбудителей сибирской язвы, спорообразующих анаэробов, возбудителей анаэробной инфекции, листерий, возбудителя актиномикоза. Минимальная подавляющая концентрация Т. (МПК) для большинства чувствительных микроорганизмов составляет 1 мкг/мл и менее.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен пневмококк. В то же время устойчивы более 50% штаммов *S. pyogenes*, более 70% нозокомиальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*, а многие гонококки резистентны.

Тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки - листерии, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудителей паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии.

Большинство штаммов кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы.

В концентрации 0,5—5 мкг/мл они подавляют рост большинства нейссерий, возбудителей менингитов, гонореи, туляремии.

Лишь около 40% неспорообразующих анаэробов — бактериоидов чувствительны к тетрациклинам. Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, *P. acnes*.

Высокочувствительны к ним риккетсии, а также возбудители трахомы, пситтакоза, венерической лимфогранулемы.

Антимикробные спектры различных препаратов группы тетрациклинов близки, отличаясь лишь в отношении некоторых возбудителей, что не имеет существенного клинического значения.

**Устойчивость** микроорганизмов к тетрациклинам развивается медленно, по пенициллиновому типу. Чаще всего устойчивые формы обнаруживаются среди стафилококков — 70% штаммов и более. Часто встречаются устойчивые к тетрациклинам энтеробактерии.



## **Фармакокинетика**

При приеме внутрь тетрациклины хорошо всасываются (до 66% от принятой дозы), причем доксициклин лучше, чем тетрациклин. Биодоступность доксициклина не изменяется, а тетрациклина - в 2 раза уменьшается под влиянием пищи.

Максимальные концентрации препаратов в сыворотке крови создаются через 1-3 ч после приема внутрь. При в/в введении быстро достигаются значительно более высокие концентрации в крови, чем при приеме внутрь.

Тетрациклины распределяются во многих органах и средах организма, причем доксициклин создает более высокие тканевые концентрации, чем тетрациклин. Через неповрежденный гематоэнцефалический барьер проникает плохо, но при воспалительных процессах в оболочках мозга поступление в спинномозговую жидкость значительно повышается. С белками плазмы связывается на 65%. Концентрации в СМЖ составляют 10-25% уровня в сыворотке крови, концентрации в желчи в 5-20 раз выше, чем в крови. Избирательно накапливается в костях, зубах, печени, селезенке, в значительном количестве накапливается в тканях опухолей. Тетрациклины обладают высокой способностью проходить через плаценту и проникать в грудное молоко. Несмотря на хорошую всасываемость в пищеварительном аппарате, концентрация в кишечнике достаточна для лечения кишечных инфекций.

Экскреция гидрофильного тетрациклина осуществляется преимущественно почками, поэтому при почечной недостаточности его выведение значительно нарушается. При нарушении выделительной функции почек возможна кумуляция. Более липофильный доксициклин выводится не только почками, но и ЖКТ, причем у пациентов с нарушением функции почек этот путь является основным.  $T_{1/2}$  тетрациклина составляет 8 часов. Доксициклин имеет в 2-3 раза более длительный период полувыведения по сравнению с тетрациклином, который равен 16-24 часа. При гемодиализе тетрациклин удаляется медленно, а доксициклин не удаляется вообще.

### **Показания**

- Хламидийные инфекции (пситтакоз, трахома, уретрит, простатит, цервицит).
- Микоплазменные инфекции.
- Боррелиозы (болезнь Лайма, возвратный тиф).
- Риккетсиозы (Ку-лихорадка, лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф).
- Бактериальные зоонозы: бруцеллез, лептоспироз, сибирская язва, чума, туляремия (в двух последних случаях - в сочетании со стрептомицином или гентамицином).
- Инфекции НДП.
- Кишечные инфекции: холера, иерсиниоз, бактериальная и амёбная дизентерии.
- Гинекологические инфекции: аднексит, сальпингоофорит (при тяжелом течении - в сочетании с  $\beta$ -лактамами, аминогликозидами, метронидазолом).

- Раневая инфекция после укусов животных.
- ИППП: сифилис (при аллергии к пенициллину), паховая гранулема, венерическая лимфогранулема.
- Инфекции глаз.
- Актиномикоз.
- Бациллярный ангиоматоз.
- Эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (тетрациклин в сочетании с антисекреторными ЛС, висмута субцитратом и другими АМП).
- Профилактика тропической малярии.
- Профилактика послеоперационных инфекций.

Таблица 7.1

**Основные показания к назначению доксициклина.**

Возбудитель	Заболевание	Место доксициклина
Риккетсии	Лихорадка скалистых гор, Q - лихорадка, сыпной тиф	1 – го ряда
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Паховая гранулема	1 – го ряда
<i>Yersinia pestis</i>	Чума	1 – го ряда
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия	1 – го ряда
<i>Borellia burgdorferi</i>	Болезнь Лайма	1 – го ряда
<i>Vibrio cholerae</i>	Холера	1 – го ряда
<i>Brucella spp.</i>	Бруцеллез	1 – го ряда
<i>Treponema pallidum</i>	Сифилис	2 – го ряда
<i>Listeria monocytogenes</i>	Листерия	2 – го ряда
<i>Baccillus anthracis</i>	Сибирская язва	2 – го ряда
<i>Actinomyces israelii</i>	Актиномикоз	2 – го ряда
<i>Clostridium spp.</i>	Столбняк и другие инфекции	2 – го ряда
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Бессимптомная инфекция половых органов, воспалительные заболевания органов малого таза, трахома	2 – го ряда
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Пневмония	2 – го ряда
<i>Chlamydia psittaci</i>	Орнитоз	2 – го ряда
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Пневмония	2 – го ряда
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Негонококковый уретрит	2 – го ряда
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Негонококковый уретрит	2 – го ряда
<i>Plasmodium falciparum</i>	Малярия	Профилактика

В связи с широким распространением устойчивых к тетрациклину штаммов, бактериостатическим механизмом действия, относительно высокой частотой возникновения побочных реакций, а также в результате внедрения в медицинскую практику новых эффективных и малотоксичных антибиотиков значение тетрациклинов и объем их применения значительно уменьшаются (таб. 7.1).

**Нежелательные реакции**

**ЖКТ:** боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

**ЦНС:** головокружение, неустойчивость; повышение внутричерепного давления при длительном приеме (синдром псевдоопухли мозга).

*Печень:* гепатотоксичность, вплоть до развития жировой дистрофии или некроза печени. Факторы риска: исходные нарушения функции печени, беременность, быстрое в/в введение, почечная недостаточность.

*Кости:* нарушение образования костной ткани, замедление линейного роста костей (у детей).

*Зубы:* дисколорация (желтое или серо-коричневое окрашивание), дефекты эмали.

*Метаболические нарушения:* нарушение белкового обмена с преобладанием катаболизма, нарастание азотемии у пациентов с почечной недостаточностью.

*Фотосенсибилизация:* сыпь и дерматит под влиянием солнечного света, причем поражение кожи нередко сочетается с поражением ногтей.

*Аллергические реакции* (перекрестные ко всем тетрациклинам): сыпь, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

*Местные реакции:* тромбоз (при в/в введении).

*Другие:* глоссит, сопровождающийся гипертрофией сосочков и почернением языка; эзофагит, эрозии пищевода (чаще при приеме капсул); панкреатит; угнетение нормальной микрофлоры ЖКТ и влагалища, суперинфекция, включая орофарингеальный, кишечный и вагинальный кандидоз, кандидозный стоматит, гиповитаминоз В, реже *C.difficile*-ассоциированный колит.

Возможно отложение тетрациклинов в костях скелета плода при приеме этих антибиотиков в период беременности.

Применение у детей дошкольного возраста приводит нередко к отложению препаратов в зубной ткани и дентине, что способствует гипоминерализации зубов, их потемнению, гипоплазии эмали, увеличению частоты кариеса.

Тяжелые побочные реакции могут развиваться под воздействием продуктов распада тетрациклинов, что определяет необходимость строго избегать назначения препаратов с истекшим сроком годности. Побочные реакции могут быть сведены к минимуму при рациональном применении тетрациклинов и не превышении их суточных доз: 2 г для взрослых и 25 мг/кг для детей старше 8 лет. Одновременно с тетрациклинами рекомендуется назначать витамины группы В.

### **Противопоказания**

- ✓ Возраст до 8 лет.
- ✓ Беременность.
- ✓ Кормление грудью.
- ✓ Тяжелая патология печени.
- ✓ Почечная недостаточность (тетрациклин).

**Беременность.** Тетрациклины опасны для эмбриона, плода и самой беременной. ИПП для тетрациклина и доксициклина колеблется в очень широких пределах и может достигать 75%. Концентрация в амниотической жидкости не превышает 20-30% от максимальной концентрации в крови матери. Антибиотики накапливаются в повышенных концентрациях в скелете плода, что сопровождается некоторым отставанием роста. Отрицательно влияют на иммунную систему плода, вызывают формирование вторичного иммунодефицита.

Прием на любом сроке беременности может осложниться острой печеночной недостаточностью.

Противопоказаны во все периоды беременности. Категория FDA - D. Увеличивают число врожденных аномалий. Частота формирования врожденных дефектов составляет 4,3%. Проникают через плаценту, накапливаются в костях плода, нарушая их минерализацию, снижает плотность зубов с прокрашиванием эмали. Накопление препарата в зачатках молочных зубов плода приводит к массивному кариесу зубов у ребенка 1-го года жизни.

### **Особые указания**

Тетрациклин нельзя принимать одновременно с молоком или другими молочными продуктами, так как при этом нарушается абсорбция антибиотика.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Не рекомендуется совместное применение тетрациклина со средствами, содержащими ионы металлов (алюминия, кальция, магния, висмута, марганца, цинка, препаратов железа) в связи с образованием неактивных хелатов. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и тетрациклинов необходимо соблюдать интервалы 1-3 ч.

Противомикробная активность тетрациклина снижается при совместном применении с барбитуратами, карбамазепином вследствие усиления метаболизма антибиотика за счет индукции микросомных ферментов печени.

Не рекомендуется одновременное назначение с пенициллинами, цефалоспоридами, оказывающими бактерицидное действие и являющимися антагонистами бактериостатических антибиотиков (в т.ч. тетрациклина).

Тетрациклин повышает концентрацию лития, дигоксина в плазме, усиливает эффекты оральных антикоагулянтов вследствие ингибирования их метаболизма в печени, что требует тщательного контроля протромбинового времени, может снижать эффективность оральных контрацептивов.

При одновременном применении тетрациклина с ретинолом возможно развитие внутричерепной гипертензии. При одновременном применении с холестирамином или холестиолом отмечается нарушение всасывания тетрациклина (таб. 7.2).

### **Информация для пациентов**

Пероральные препараты тетрациклинов необходимо принимать стоя и запивать полным стаканом воды в целях профилактики повреждения пищевода (эзофагит, изъязвление) и раздражения слизистой оболочки ЖКТ.

Тетрациклин следует обязательно принимать натощак - за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи.

### **Особенности отдельных препаратов:**

**Тетрациклин** - пища в 2 раза снижает биодоступность. Часто отмечаются нежелательные реакции. Местно применяется при угревой сыпи, розовых угрях и бактериальных инфекциях глаз.

**Метациклин** (синоним рондомицин) — полусинтетическое производное окситетрациклина. По антимикробному спектру сходен с природными тетрациклинами. Метациклин отличается по фармакокинетическим показателям. При заболеваниях средней тяжести суточная доза для взрослых составляет 0,6 г; при

тяжелом течении она может быть удвоена; препарат принимают 2—3 раза в день.

Таблица 7.2

**Результаты взаимодействия тетрациклинов с другими препаратами.**

<b>Препараты</b>	<b>Результат взаимодействия</b>
Средства, содержащие ионы металлов	Образование неактивных хелатов. Поэтому между приемами перечисленных препаратов и тетрациклинов необходимо соблюдать интервалы 1-3 ч.
Барбитураты, дифенин, карбамазепин	Снижается противомикробная активность, вследствие усиления метаболизма антибиотика за счет индукции микросомных ферментов печени
Пенициллины, цефалоспорины	Снижение антимикробного действия (антагонизм бактерицидных и бактериостатических антибиотиков)
Литий, дигоксин	Повышается концентрация лития, дигоксина в плазме.
Оральные антикоагулянты	Усиливается эффект антикоагулянтов, вследствие ингибирования их метаболизма в печени
Оральные контрацептивы	Снижается эффект контрацептивов
Холестирамин, холестипол	Нарушение всасывания тетрациклинов
Ретинол (витамин А)	Развитие внутричерепной гипертензии
Метоксифлуран	Повышение риска нефротоксичности
Метотрексат, теофиллин	Повышение риска токсичности
Бигуаниды (фенформин)	Повышение риска развития лактацидоза
Тимеросал	У пациентов, пользующихся для хранения контактных линз раствором, содержащим тимеросал, возможно развитие воспалительной реакции со стороны глаз

**Доксициклин** (синоним вибрамицин) — полусинтетическое производное окситетрациклина. Спектр антимикробного действия доксициклина в основном соответствует другим тетрациклинам. Основное преимущество — пролонгированное действие, превосходящее метациклин.

Побочные явления, связанные с воздействием на желудочно-кишечный тракт и костную ткань, менее выражены, чем у других тетрациклинов, значительно чаще наблюдаются фототоксические реакции.

Преимущества доксициклина перед тетрациклином и окситетрациклином: высокая степень всасывания при приеме внутрь (более 90% против 58 - 77%); отсутствие влияния пищи и молока на всасывание препарата; возможность внутривенного введения длительный период полувыведения (18 часов), позволяющий назначать доксициклин 1 – 2 раза в сутки, против 3 – 4 раз; высокое накопление в тканях за счет большей липофильности; возможность при-

менения у больных почечной недостаточностью (выводится главным образом через ЖКТ) и печеночной недостаточностью.

Более активен в отношении пневмококков. Лучше переносится. Меньше взаимодействует с пищей, антацидами и препаратами железа. Не применяется для эрадикации *H. pylori*. Для профилактики легочной формы сибирской язвы после контакта со спорами может назначаться детям до 8 лет.

#### **Способ применения и дозы:**

*Тетрациклин* назначают внутрь взрослым - по 250-500 мг каждые 6 ч. Максимальные дозы: для взрослых при приеме внутрь - 4 г. Детям старше 8 лет назначают по 25-50 мг/кг каждые 6 ч.

Курс лечения составляет в среднем 5—7 дней. После исчезновения симптомов болезни препарат продолжают принимать в течение 1—3 дней.

Местно применяют 3-5 раз/сут., при необходимости накладывают слабую повязку.

*Доксициклин*. Внутрь (независимо от приема пищи) Взрослые: 0,2 г/сут в 1-2 приема. Дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут (но не более 0,2 г) в 1-2 приема.

В/в капельно (за 1 ч). Взрослые: 0,2 г/сут в 1-2 введения. Дети старше 8 лет: 5 мг/кг/сут в 2 введения.

#### **Форма выпуска**

*Тетрациклин*: таблетки по 50 и 100 мг (100000 ЕД), покрытые оболочкой. По 20 таблеток в банках. По 30 таблеток во флаконах. По 10 или 20 таблеток в контурных ячейковых упаковках. По 2 или 3 контурных ячейковых упаковки в пачках.

Капсулы по 250 мг (250000 ЕД). По 16 или 20 капсул в банках. По 10 капсул в контурных ячейковых упаковках и в виде мази для местного применения, глазной мази. Выпускается дитетрациклиновая глазная мазь.

*Метациклин* выпускается в капсулах, содержащих 0,15 и 0,3 г метациклина гидрохлорида.

*Доксициклин* — капсулы по 0,05 г и 0,1 г, таблетки 0,1 г и 0,2 г, сироп 0,01 г/мл во флаконах по 20 мл и 60 мл. Раствор д/ин. 0,1 г/5 мл Порошок д/ин. 0,1 г; 0,2 г.

#### **Клиническая фармакология группы полимиксинов**

В клинической практике используются полимиксин В, полимиксин М и колистин (полимиксин Е), которые в современных условиях могут применяться лишь как препараты "глубокого" резерва при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами с множественной устойчивостью к другим классам антибиотиков.

Полимиксины составляют группу полипептидных антибиотиков с молекулярной массой около 1000, синтезируемых аэробной спорообразующей палочкой *Bacillus polymyxa*. Полимиксины, являясь одним из первых классов природных антимикробных препаратов, были открыты в 1947 году (рис. 7.2).

Характеризуются узким спектром активности и высокой токсичностью. Полимиксин В, предназначенный для парентерального введения, в течение многих лет рассматривался как резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции. Полимиксин М использовался внутрь при кишечных

инфекциях. В настоящее время применяются ограниченно, чаще в виде «местных» лекарственных форм.

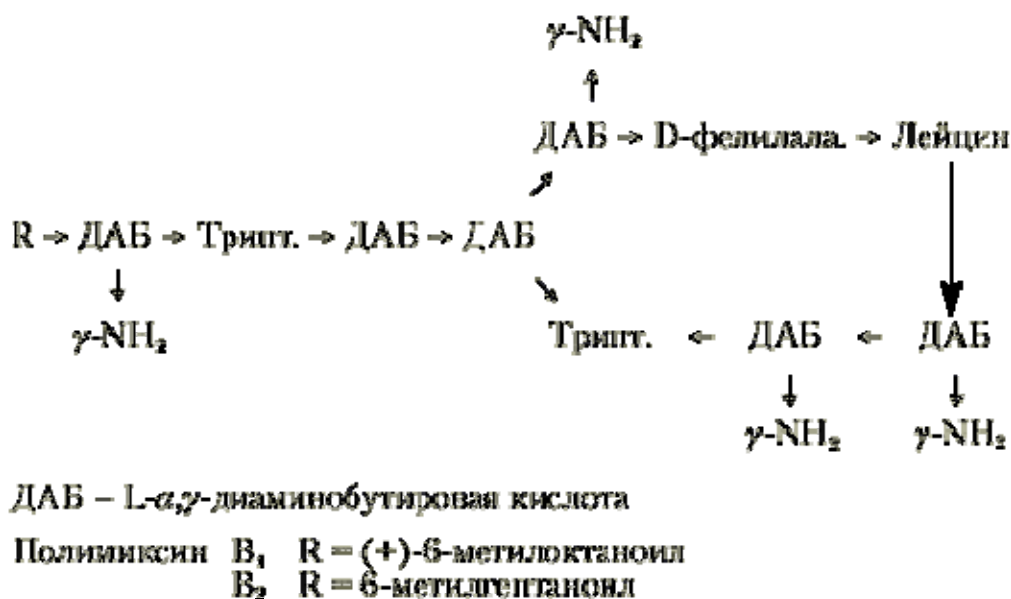


Рис. 7.2 Структура полимиксина В

### Механизм действия

Полимиксины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением осмотической целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки грамотрицательных бактерий. Все полимиксины воздействуют на цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки, взаимодействуя с фосфолипидами и липополисахаридами наружной мембраны микробной клетки. Они связываются с анионными участками мембраны и по характеру действия напоминают катионные детергенты. Повреждение структуры мембраны приводит к изменению ее проницаемости как для внутри, так и внеклеточных компонентов. Конкуrentно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов, нарушение клеточных барьеров приводит к выведению внутриклеточных компонентов клетки и ее гибели.

### Спектр активности

Антибактериальная активность полимиксинов распространяется только на грамотрицательную микрофлору: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Brucella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., включая штаммы резистентные к другим антибактериальным препаратам. Умеренно чувствительны фузобактерии и бактероиды (кроме *B.fragilis*).

Природной устойчивостью обладают протей, серрация, грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора.

### Фармакокинетика

Полимиксины не всасываются в ЖКТ, а также при местном применении. Однако при длительном использовании в виде ушных или глазных капель частичная абсорбция возможна.

При парентеральном введении полимиксин В не создает высоких концентраций в крови. Плохо проникает в желчь, плевральную и синовиальную жид-

кости, воспалительные экссудаты. Не проходит через ГЭБ, но способен, в небольших количествах, проникать через плаценту и в грудное молоко. Не метаболизируется, экскретируется почками в неизмененном виде. Период полувыведения - 3-4 ч, при почечной недостаточности может возрасти до 2-3 сут. Полимиксин М при приеме внутрь не всасывается и полностью выводится ЖКТ.

После внутримышечного введения пиковая концентрация в сыворотке крови (2–8 мг/л) формируется через 1–2 ч с постепенным снижением в течение 8–12 ч. Внутривенное болюсное введение полимиксина В с последующей медленной инфузией позволяет поддерживать высокий его уровень (5–6 мг/л) в течение всего периода введения.

После парентерального введения полимиксины распределяются в организме, накапливаясь в почках, печени, сердце, мышцах и легких. Препараты не обнаруживаются в желчевыводящих путях и спинномозговой жидкости (даже при менингите). Выводятся и полимиксин В, и колистин почками путем клубочковой фильтрации. Концентрация в моче после парентерального введения варьирует в пределах 20–100 мг/л. Обычно она выше у колистина.

Назначаемый внутрь полимиксин М выводится с фекалиями полностью.

### **Нежелательные реакции**

*Почки:* нефротоксическое действие, которое первоначально может проявляться повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Возможно развитие острого тубулярного некроза с выраженной протеинурией и гематурией. Факторами риска являются предшествующая почечная патология, назначение высоких доз, сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов. Необходимо контролировать клиренс креатинина каждые 3 дня, а также регулярно проводить клинический анализ мочи.

*Нервная система:* парестезии, головокружение, слабость, периферические полинейропатии, нарушения сознания, нарушения слуха, психические расстройства.

Возможна *нервно-мышечная блокада* с угрозой развития паралича дыхательных мышц. Факторами риска являются почечная недостаточность, миастения, одновременное или предшествующее применение миорелаксантов и анестетиков. Меры помощи: кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные препараты.

*Гематологические реакции:* чаще тромбоцитопения.

*Метаболические нарушения:* гипокалиемия, гипокальциемия.

*Местные реакции:* болезненность и повреждение тканей при в/м введении, флебит и тромбофлебит - при в/в, бронхоспазм – при ингаляционном.

*Аллергические реакции* (обусловленные высвобождением гистамина и серотонина): крапивница, сыпь, бронхоспазм, гипотония, коллапс.

### **Показания**

В клинике до 60-х годов полимиксины рассматривались в качестве основных средств лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, включая бактериемию, пневмонию, ожоги, менингиты (интратекальное введение), инфекции мочевыводящих путей.



В современных условиях полимиксин В и колистин могут быть использованы лишь как препараты "глубокого" резерва при лечении инфекций, вызванных некоторыми грамотрицательными микроорганизмами с множественной устойчивостью к другим классам препаратов.

Полимиксины могут применяться местно, чаще в комбинации с другими препаратами при лечении болезней кожи и глаз. Глазные капли полимиксина с неомицином и грамицидином используют для профилактики инфекций у пациентов, перенесших операции на глазах, а также для лечения кератитов.

Полимиксин входит в схемы селективной деконтаминации кишечника у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, хирургических стационарах и онкологических центрах. С этой целью полимиксин назначают внутрь самостоятельно или в комбинации с одним из таких препаратов, как гентамицин, неомицин, цефотаксим или ципрофлоксацин. Эти схемы показали высокую эффективность в предупреждении нозокомиальных инфекций, вызываемых множественнорезистентными штаммами грамотрицательной микрофлоры.

### **Полимиксин В**

- Синегнойная инфекция при ее устойчивости к уреидопенициллинам, цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам.
- Тяжелые грамотрицательные инфекции (кроме протейной), вызванные множественноустойчивыми госпитальными штаммами.
- Бактериальные инфекции глаз (местно).
- Наружный отит без повреждения барабанной перепонки (местно).
- Вагинит (местно).

### **Полимиксин М**

- Местное лечение синегнойной инфекции при инфицированных ранах, ожогах.

### **Колистин**

- Внутрь при кишечных инфекциях и местно.

### **Противопоказания к применению полимиксина**

- ✓ Гиперчувствительность.
- ✓ Почечная недостаточность.
- ✓ Миастения.
- ✓ Ботулизм.
- ✓ Местно - при перфорации барабанной перепонки, обширных поражениях кожи.

### **Предупреждения**

*Беременность.* Полимиксин В проходит через плаценту и может оказать токсическое действие на плод. Следует избегать применения, за исключением тех случаев, когда нет более безопасной альтернативы. При длительном использовании ушных или глазных капель возможен риск ототоксичности для плода.

*Кормление грудью.* Данные о проникновении полимиксина В в грудное молоко отсутствуют. Следует применять с осторожностью.

*Педиатрия.* У детей полимиксин В следует применять с осторожностью, учитывая его высокую токсичность.

*Гериатрия.* Необходимо использовать с осторожностью ввиду повышенного риска нефро- и нейротоксичности (особенно нарушений слуха). В связи с изменениями функции почек у людей пожилого возраста возможно замедление экскреции полимиксина В.

*Нарушение функции почек.* В связи с тем, что полимиксин В экскретируется почками в неизменном виде, при почечной недостаточности необходимо корректировать режим дозирования. При исходной почечной патологии отмечается повышенный риск нефро- и нейротоксичности.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Не следует сочетать полимиксин В с аминогликозидами и амфотерицином В (повышение риска нефротоксичности), а также с миорелаксантами и анестетиками (угроза развития паралича дыхательных мышц). Это относится и к использованию полимиксина В в виде глазных/ушных капель (таб. 7.3).

Таблица 7.3.

#### **Клинически значимые лекарственные взаимодействия полимиксинов.**

Гликопептиды	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Аминогликозиды, амфотерицин В	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Недеполяризующие миорелаксанты, местные анестетики	Угроза развития паралича дыхательных мышц
Хинидин, хинин (парентеральные формы)	Повышение риска нейротоксичности

#### **Информация для пациентов**

Внутри полимиксин М следует принимать, запивая достаточным количеством воды.

Строго соблюдать режим назначения в течение всего курса лечения, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу.

Перед использованием ушных капель необходимо согреть флакон, держа его в руке, чтобы избежать неприятных ощущений, связанных с попаданием холодной жидкости в ухо. После закапывания в одно ухо следует наклонить голову в противоположную сторону на несколько минут, а затем закапать в другое ухо.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней, и появляются новые симптомы.

#### **Особенности отдельных препаратов.**

**Полимиксин В.** Антимикробный препарат резерва при синегнойной инфекции. Обладает высокой токсичностью.

**Дозирование.**

**Парентерально.** Взрослые и дети: 1,5-2,5 мг/кг/сут (но не более 0,2 г/сут) в 3-4 введения.

**Формы выпуска:** Порошок для инъекций 0,025 г и 0,05 г во флаконах.

**Полимиксин М.** Не всасывается в ЖКТ и через кожу. Не входит в современные схемы лечения кишечных инфекций. Местно используется при инфицированных ранах и ожогах.

**Дозирование.**

**Внутрь.** Взрослые: 2-3 млн ЕД/сут в 3-4 приема.

Дети: до 5 лет - 100 тыс. ЕД/кг/сут в 3-4 приема; 5-12 лет - 1,5 млн ЕД/сут в 3-4 приема; старше 12 лет - как у взрослых.

**Местно.** Наносят на пораженные участки кожи несколько раз в сутки.

**Формы выпуска:** таблетки по 0,5 г (500 тыс. ЕД). Мазь 0,2 % в тубах по 5 г, 10 г, 30 г, 50 г.

**Колистин.** Применяется внутрь при кишечных инфекциях и местно.

**Дозирование.**

**Внутрь.** Взрослым по 2 млн ЕД каждые 6-8 ч, детям – 300-400 мг/кг в сутки в 3-4 приема.

**Полимиксин В/неомицин/дексаметазон.** Показания: в офтальмологии - бактериальные инфекции глаз с выраженным воспалительным или аллергическим компонентом; в оториноларингологии - наружный отит.

**Дозирование.**

**Местно.** Глазная мазь закладывают за веко 3-4 раза в сутки. Глазные капли закапывают по 1-2 капли 4-6 раз в сутки, в острой стадии - по 2 капли каждые 1-2 ч. Ушные капли закапывают по 1-5 капель взрослым; по 1-2 капли детям 2 раза в сутки.

**Формы выпуска:** Глазная мазь, глазные капли, ушные капли 6 тыс. ЕД + 3,5 мг + 1 мг в 1 г (или в 1 мл).

**Полимиксин В/неомицин/нистатин.** Препарат сочетает антибактериальное и противогрибковое действие. Показания: вагинит бактериальной, кандидозной и смешанной этиологии.

**Дозирование.**

**Интравагинально.** Взрослые: по 1 капсуле на ночь в течение 12 дней.

**Формы выпуска:** Капсулы вагинальные 35 тыс. ЕД + 35 тыс. ЕД + 100 тыс. ЕД.

## **Клиническая фармакология гликопептидов.**

В данную группу антибиотиков входят ванкомицин и тейкопланин, обладающие преимущественно бактериостатическим действием и узким спектром активности.

Ванкомицин применяется в клинической практике с 1958 г., тейкопланин - с середины 80-х годов. В последнее время интерес к гликопептидам возрос в связи с увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. В настоящее время гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA, MRSE, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.

Главное клиническое значение гликопептидов заключается в их активности против MRSA и энтерококков. За рубежом (США, Франция) встречаются ванкомицинорезистентные *E.faecium* (VRE). В последние годы в ряде стран мира появились *S.aureus* со сниженной чувствительностью к гликопептидам (VISA, GISA).

### **Механизм действия**

Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий за счет образования комплекса с ацил-Д-аланил-Д-аланином мукопептида, структуру и функцию цитоплазматической мембраны, синтез РНК на уровне рибосом.

Оказывают медленное бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действуют бактериостатически.

### **Спектр активности**

Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая MRSA, MRSE), стрептококков, пневмококков (включая АПИ), энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *C.difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

По спектру антимикробной активности ванкомицин и тейкопланин сходны, однако имеются некоторые различия в уровне природной активности и приобретенной резистентности. Тейкопланин *in vitro* более активен в отношении *S.aureus* (в том числе MRSA), стрептококков (включая *S.pneumoniae*) и энтерококков. Ванкомицин *in vitro* более активен в отношении КНС.

В последние годы в нескольких странах выделены *S.aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину или к ванкомицину и тейкопланину.

Для энтерококков характерно более быстрое развитие резистентности к ванкомицину: в настоящее время в ОПИТ в США уровень резистентности *E.faecium* к ванкомицину составляет около 10% и более. При этом клинически важно, что некоторые VRE сохраняют чувствительность к тейкопланину.

### **Фармакокинетика**

Гликопептиды практически не всасываются при приеме внутрь. Биодоступность тейкопланина при в/м введении составляет около 90%.

Препараты хорошо распределяются во многие органы, ткани и среды. Высокие концентрации регистрируются в плевральной, синовиальной и асцитической жидкостях. Через ГЭБ проникают только при воспалении.

Гликопептиды не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде, поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.

Период полувыведения ванкомицина при нормальной функции почек составляет 6-8 ч, тейкопланина - от 40 ч до 70 ч. Длительный период полувыведения тейкопланина дает возможность назначать его один раз в сутки.

### **Нежелательные реакции**

*Почки:* обратимое нарушение функции почек (увеличение содержания креатинина и мочевины в крови, анурия) при использовании ванкомицина отмечается в 5-40%, однако в последние годы наблюдается значительно реже в связи с применением его высокоочищенных лекарственных форм. Частота нефротоксических реакций зависит от дозы, длительности применения препарата и возраста пациента. Риск увеличивается при сочетанном применении с аминокликозидами, фуросемидом или этакриновой кислотой. При использовании тейкопланина нарушение функции почек отмечается значительно реже (менее 1%).

*ЦНС:* головокружение, головная боль.

*Ототоксичность и вестибулотоксичность:* понижение слуха, вестибулярные нарушения при использовании ванкомицина (у больных с нарушенной функцией почек).

*Местные реакции:* боль, жжение в месте введения, флебит.

*Аллергические реакции:* сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко).

*Гематологические реакции:* обратимая лейкопения, тромбоцитопения.

*ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея.

*Печень:* транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы.

При быстром внутривенном введении ванкомицина может развиваться «синдром красного человека», который характеризуется гипотензией, болью за грудиной, тахикардией, гиперемией лица и верхней части туловища. Причина состоит в высвобождении гистамина из тучных клеток. Поэтому ванкомицин следует вводить в течение 60 минут.

### **Показания**

- Инфекции, вызванные MRSA, MRSE.
- Стафилококковые инфекции при аллергии к  $\beta$ -лактамам.
- Тяжелые инфекции, вызванные *Enterococcus* spp., *S.jeiikeium*, *B.cereus*, *F.meningosepticum*.
- Инфекционный эндокардит, вызванный зелеными стрептококками и *S.bovis*, при аллергии к  $\beta$ -лактамам.
- Инфекционный эндокардит, вызванный *E.faecalis* (в комбинации с гентамицином).
- Менингит, вызванный *S.pneumoniae*, резистентным к пенициллинам.
- Инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или протезированного клапана (в сочетании с гентамицином);
- Катетер-ассоциированный сепсис;

- Посттравматический или послеоперационный менингит (в сочетании с цефалоспоридами III поколения или фторхинолонами);
- Перитонит при перитонеальном диализе;
- Нейтропеническая лихорадка (при неэффективности стартовой терапии).
- Антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *C.difficile* (ванкомицин, внутрь).
- Профилактика раневой инфекции при ортопедических и кардиохирургических операциях в учреждениях с высокой частотой распространения MRSA или при аллергии на β-лактамы;

### **Противопоказания**

- ✓ Аллергическая реакция на гликопептиды.
- ✓ Беременность (ванкомицин - I триместр, тейкопланин - противопоказан).
- ✓ Кормление грудью.

### **Предупреждения**

*Беременность.* Гликопептиды проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод. Применяются по жизненным показаниям. Проникают в грудное молоко. Возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка. Ванкомицин – категория FDA – C. Запрещено в I триместре, в остальных - с осторожностью. Тейкопланин – категория не определена, использование при беременности запрещено.

*Кормление грудью.* Гликопептиды в небольших количествах проникают в грудное молоко. Могут вызывать изменения кишечной микрофлоры и сенсibilизацию ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

*Педиатрия.* У детей и новорожденных гликопептиды следует применять с осторожностью, только при тяжелых инфекциях.

*Гериатрия.* У людей пожилого возраста в связи с понижением функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования. Кроме того, отмечается повышенный риск ототоксичности.

*Нарушение функции почек.* Более выражено при использовании ванкомицина. Риск развития повышен у пожилых людей, при заболеваниях почек в анамнезе, гиповолемии, длительном применении препарата, а также назначении в сочетании с другими нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, фуросемид, этакриновая кислота). При использовании гликопептидов рекомендуется контролировать диурез, уровень креатинина в сыворотке крови, проводить ТЛМ. Остаточные концентрации ванкомицина в крови не должны превышать 10 мг/л.

*Нарушение слуха и вестибулярные расстройства.* Могут быть обратимыми, реже возможно развитие необратимой глухоты. Предрасполагающие факторы: заболевания внутреннего уха в анамнезе, хроническая почечная недостаточность, применение в сочетании с аминогликозидами, этакриновой кислотой.

*Внутривенное введение.* При быстром в/в введении ванкомицина возможно развитие гипотензии, боли за грудиной и тахикардии, гиперемии лица и

верхней половины туловища (синдром «красного человека»). Данные реакции возникают в результате высвобождения гистамина из тучных клеток, чаще - при применении недостаточно очищенных лекарственных форм препарата (выпускались раньше). При использовании современных препаратов риск этого осложнения уменьшился. Для предупреждения подобных реакций рекомендуется медленная инфузия ванкомицина - не менее 60 мин. Возможно также уменьшение разовой дозы препарата за счет увеличения кратности дозирования (0,5 г с интервалом 6 ч). Выраженность гистаминовой реакции может быть уменьшена введением антигистаминных ЛС или глюкокортикоидов непосредственно перед инфузией ванкомицина. При использовании тейкопланина риск развития подобных реакций при в/в введении значительно меньше, поэтому препарат можно вводить струйно.

### **Лекарственные взаимодействия**

При одновременном применении ванкомицина и местных анестетиков увеличивается риск развития гиперемии и других симптомов гистаминовой реакции.

Аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин В, циклоспорин, петлевые диуретики увеличивают риск нейротоксических эффектов гликопептидов.

Аминогликозиды и этакриновая кислота повышают риск ототоксического действия гликопептидов.

### **Особенности отдельных препаратов.**

#### **Ванкомицин** (Ванкоцин, Эдицин)

Препарат выбора для лечения стафилококковых инфекций, вызванных MRSA и *S.epidermidis*, а также энтерококками (*E.faecalis*, *E.faecium*), устойчивыми к ампициллину и аминогликозидам.

#### ***Спектр активности***

Грам(+) кокки:	Стафилококки, в том числе PRSA, MRSA и <i>S.epidermidis</i> ;
	Стрептококки, включая пневмококки, резистентные к пенициллину и другим антибиотикам;
	Энтерококки ( <i>E.faecalis</i> , <i>E.faecium</i> ).
Анаэробы:	Клостридии, включая <i>C.difficile</i> .

### **Фармакокинетика**

Практически не всасывается при приеме внутрь. Внутримышечное введение не рекомендуется в связи с крайней болезненностью и риском развития некроза тканей. Основной путь введения - внутривенный. Хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы и ткани. Через ГЭБ способен проходить только при воспалении оболочек мозга. В организме не метаболизируется, выделяется в неизменном виде через почки.  $T_{1/2}$  - 6-8 ч при нормальной функции почек.

### **Нежелательные реакции**

- ✓ Флебиты (наиболее часто).
- ✓ При быстром внутривенном введении происходит высвобождение гистамина из тучных клеток с развитием тошноты, гипотензии, гиперемии груди и шеи (синдром "красной шеи", "красного человека").

- ✓ Ототоксичность: шум в ушах, нарушение слуха (как правило, у лиц пожилого возраста и при нарушении функции почек).
- ✓ Нефротоксичность: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит (особенно при сочетании с аминогликозидами и у пациентов с исходными нарушениями функции почек).
- ✓ Нейтропения.

### **Показания**

- Тяжелые системные инфекции, вызванные MRSA, *S.epidermidis*, энтерококками, пенициллинорезистентными пневмококками.
- *C.difficile*-ассоциированная диарея, псевдомембранозный колит (внутрь).
- Периоперационная антибиотикопрофилактика в стационарах, где возбудителями раневой инфекции являются MRSA или *S.epidermidis*.

### **Дозировка**

#### *Взрослые*

Внутривенно (только капельно!) - 2 г/сут: по 1,0 г каждые 12 ч или по 0,5 г каждые 6 ч на 100-200 мл 5% глюкозы или физиологического раствора NaCl. Каждое введение должно продолжаться не менее 1 ч (!). Для профилактики – 1,0 г за 30-60 минут до вмешательства.

Внутрь - по 0,125 - 0,5 г каждые 6-8 ч.

#### *Дети*

Внутривенно капельно - 40-60 мг/кг/сут в 2-4 введения (не более 2,0 г/сут); внутрь 40 мг/кг/сут в 3-4 приема.

#### *Новорожденные*

Внутривенно капельно - 1-я доза - 15 мг/кг, далее по 10 мг/кг каждые 12 ч (возраст до 7 дней) или каждые 8 ч (возраст > 7 дней).

### **Формы выпуска**

Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий.

### **Тейкопланин** (Таргоцид)

По многим параметрам близок к ванкомицину. Основные отличительные черты представлены в таблице 7.4 .

#### **Отличия от ванкомицина:**

- ✓ менее активен против коагулозонегативных стафилококков (*S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, *S.haemolyticus* и др.);
- ✓ более активен в отношении MRSA и энтерококков;
- ✓ действует на некоторые штаммы *E.faecium*, устойчивые к ванкомицину;
- ✓ имеет значительно более длительный  $T_{1/2}$  (40-70 ч), что позволяет применять 1 раз в сутки, в том числе у амбулаторных пациентов;
- ✓ может вводиться внутривенно струйно и внутримышечно;
- ✓ лучше переносится, в частности, не вызывает развитие синдрома "красной шеи".



**Сравнительная характеристика тейкопланина и ванкомицина**

<b>Характеристика</b>	<b>Тейкопланин</b>	<b>Ванкомицин</b>
Антимикробная активность in vitro	Более высокая активность в отношении <i>S.aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Более высокая активность в отношении коагулазонегативных стафилококков
Резистентность стафилококков	Возможно развитие резистентности в процессе применения	
Связь с белками, %	90-97	Около 50
T <sub>1/2</sub> - ч	40-120	6-8
Способ применения	Внутримышечно или внутривенно в виде болюса	Медленная внутривенная инфузия
Нагрузочная доза	Требуется	Не требуется
Суточная доза	6 мг/кг или 400 мг	30 мг/кг или 2 г
Кратность введения	1	2-4
Клиническая эффективность	Одинаковая в сравнительных клинических исследованиях	
Переносимость	Частота побочных эффектов не превышает 10%	Частота побочных эффектов составляет 10-20%
Нефротоксичность	0,6% в контролируемых клинических исследованиях при дозе 6 мг/кг	Риск возрастает при сочетанием применением с аминокликозидами или петлевыми диуретиками
Синдром «Красного человека»	Крайне редко	Возможна, особенно при быстром в/в введении
Стоимость курса лечения	Одинаковая по данным европейских фармакоэкономических исследований	

**Дозировка***Взрослые*

Внутривенно (капельно или струйно) - в 1-е сутки 0,4 г, в последующие по 0,2 г в одно введение; при тяжелых инфекциях - три первых введения по 0,4 г каждые 12 ч, далее по 0,4 г каждые 24 ч. Начиная со вторых суток можно вводить внутримышечно.

*Дети*

Внутривенно - до 1 мес: в 1-е сутки 16 мг/кг, далее по 8 мг/кг/сут в одно введение; старше 1 мес: три первых введения по 10 мг/кг каждые 12 ч, далее по 6-10 мг/кг/сут.

**Формы выпуска**

Флаконы по 0,2 г и 0,4 г порошка для приготовления раствора для инъекций.

### ***Клиническая фармакология липопептидных антибиотиков.***

Даптомицин (*daptomycin*) является первым препаратом новой группы антибиотиков, классифицируемых как циклические липопептиды.

#### **Разработка препарата**

Даптомицин первоначально был получен из *Streptomyces roseosporus* в рамках программы скринирования микроорганизмов почвы. Разработка препарата проводилась в Eli Lilly с 1985 г. Начальная программа разработки была прекращена после выявления у добровольцев в первой фазе клинических испытаний случаев миопатии, возможно, вызванной применением даптомицина. Через какое-то время, с накоплением данных о частоте, последствиях и лечении лекарственно-индуцированной миопатии, а также по мере обострения необходимости разработки новых препаратов, особенно активных в отношении MRSA, потенциальная клиническая ценность даптомицина была пересмотрена. В 1997 г. Cubist Pharmaceuticals Inc. выкупила патент на даптомицин у Lilly и заново начала клинические испытания, используя новый режим дозирования — 1 раз в день — с целью сохранения антимикробного эффекта и уменьшения потенциальной токсичности. Chiron BioPharmaceuticals по лицензии Cubist проводит испытание препарата в Европе и некоторых других регионах, кроме США. Даптомицин разрешён в США с 2003 г. для применения при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных грамм (+) возбудителями, в начале 2006 г. получено разрешение на применение даптомицина при грамм(+) осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей в Европе.

#### **Механизм действия**

Механизм действия даптомицина (кубицина) отличается от такового у всех известных на сегодняшний день антибиотиков. Молекула представляет собой циклический липопептид, состоящий из 13 аминокислотных остатков, имеющий гидрофильное ядро и боковую гидрофобную (липофильную) цепь. Гидрофобный хвост посредством кальций-зависимого механизма необратимо связывается с клеточной мембраной грамм (+) бактерий. Формируется канал, приводящий к быстрой деполяризации клеточной мембраны из-за выхода калия и, возможно, других ионов, содержащихся в цитоплазме. В результате грубого нарушения процессов синтеза макромолекул наступает гибель бактериальной клетки.

В отличие от бета-лактамов антибиотиков, бактерицидное действие даптомицина не связано с разрушением клетки. Несмотря на бактерицидный характер действия даптомицина даже в отношении покоящихся бактерий, антибиотик не вызывает лизиса бактериальных клеток.

#### **Спектр активности**

##### **Активность *in vitro***

Даптомицин высокоактивен в отношении подавляющего большинства грамположительных аэробных и анаэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.,

Streptococcus spp. Enterococcus spp. Corynebacterium spp., Bifidobacterium spp., Clostridium spp., Peptostreptococcus spp.)<sup>16</sup>.

Даптомицин продемонстрировал высокую активность в отношении чувствительных и полирезистентных стафилококков и энтерококков. *In vitro* проведено сравнение активности даптомицина, ванкомицина, линезолида и хинупристина/дальфопристина в отношении штаммов (n=203) различных грам (+) возбудителей, включая MRSA, ванкомицинорезистентные энтерококки и *S.aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину. В целом, даптомицин обладал более высокой активностью в отношении всех протестированных микроорганизмов, за исключением *Enterococcus faecium*, в отношении которого он показал такую же активность, как и хинупристин/дальфопристин.

#### Бактерицидная активность

Даптомицин быстро проявляет бактерицидную активность *in vitro*. При концентрации, в 4 раза превышающей МПК, даптомицин приводил к гибели 99,9% MRSA в течение 8 ч, то есть бактерицидный эффект развивался быстрее, чем у линезолида и хинупристина/дальфопристина (p<0,05). При высокой концентрации микроорганизмов даптомицин демонстрировал бактерицидное действие как в отношении MSSA, так и MRSA через 24 ч, тогда как ванкомицин, линезолид и нафциллин не успели проявить бактерицидное действие в течение всего 72-часового периода исследования. Добавление гентамицина ускорило бактерицидное действие даптомицина до 8 ч, нафциллина — до 48 ч, но не оказало никакого эффекта на активность ванкомицина и линезолида. Более того, бактерицидная активность даптомицина сохранялась и в стационарную фазу, что является важным фактом при лечении глубоких инфекций.

#### Синергизм и постантибиотический эффект

Проводилось также исследование активности комбинаций даптомицина с другими антибиотиками, наиболее часто в отношении *Enterococcus* spp. Синергизм отмечался в отношении ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков при использовании комбинации даптомицина и рифампицина. Аддитивное действие или синергизм проявлялся также при комбинации даптомицина с ампициллином в отношении *E.faecalis* и *E.faecium*, и при комбинации даптомицина с гентамицином в отношении ампициллинорезистентного *E.faecium*. Антагонизм между даптомицином и другими антибиотиками не выявлен.

Даптомицин характеризуется длительным постантибиотическим эффектом, который зависит от концентрации и продолжается до 6 ч в отношении *S.aureus* и *E.faecalis* в присутствии свободного кальция в физиологических концентрациях.

---

<sup>16</sup> Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis. 2004; 38: 994-1000.

### Развитие резистентности к даптомицину<sup>17</sup>

История показала, что всякий раз, когда новый антибиотик становится доступным для широкого применения, со временем формируется клинически значимая резистентность к нему. В исследованиях *in vitro*, проведённых до настоящего времени, показано, что получить резистентные к даптомицину штаммы сложно. Уникальный механизм действия даптомицина направлен на бактериальную клеточную стенку, и обычно при этом распространение резистентности среди бактерий происходит относительно медленно, по сравнению, например, с резистентностью, связанной с изменением рРНК. Требуется более 20 пассажей в присутствии даптомицина для получения небольшого количества штаммов со сниженной чувствительностью. В условиях клинического применения препарата формирование резистентности также происходит медленно, и на сегодняшний день описано только три случая *E.faecium* с МПК >32 мг/л, один *E.faecalis* с МПК 16 мг/л и пять *S.aureus* с МПК 2-8 мг/л.

Ни один из даптомицинорезистентных мутантов, полученных *in vitro*, не обладал резистентностью к ванкомицину или ампициллину, что объясняется различием в механизмах действия этих трёх препаратов. Развитие перекрёстной резистентности между даптомицином, гликопептидами и бета-лактамами антибиотиками маловероятно из-за уникальности механизма действия даптомицина.

### **Фармакокинетика**

Даптомицин имеет относительно длительный период полужизни, составляющий 8-9 ч, что делает возможным его однократное введение в течение дня. Фармакокинетика препарата при дозах 4, 6 и 8 мг/кг в день стабильна и предсказуема (максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) составляет 58, 99 и 133 мг/л, 24-часовая площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) составляет 494, 747 и 1130 мг/ч на литр, соответственно). Низкий объём распределения (0,1 л/кг) указывает на то, что препарат в основном остаётся в плазме и межклеточной жидкости. Даптомицин преимущественно распределяется в высокоvascularизированных тканях и в незначительной степени проникает через ГЭБ и плацентарный барьер при одно- и многократном применении. Выведение. Даптомицин в основном выделяется с мочой (78%), при этом около 50% действующего вещества в неизменном виде выделяется с мочой в течение 24 ч. Небольшая часть препарата (6%) выводится с калом. Плазматический клиренс даптомицина составляет 7–9 мл/ч/кг, а почечный клиренс 4–7 мл/ч/кг (таб. 7.5).

Связывание даптомицина с белками плазмы, преимущественно альбуминами, составляет приблизительно 92%. Однако его связь с белками плазмы слабее, чем необратимая связь с бактериальной мембраной, а поэтому биодоступность даптомицина значительно выше, чем можно было бы ожидать, судя по уровню связывания с белками.

---

<sup>17</sup> Raybak M.I. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. Clin Microbiol Infect 2006; 12(S1):24-32.

Биотрансформация. В исследовании *in vitro* продемонстрировано, что печеночный микросомальный метаболизм даптомицина ограничен или отсутствует, а вовлечение CYP 450 в метаболизм даптомицина минимально. В изучении *in vitro* определено, что даптомицин не влияет на активность клинически значимых изоформ CYP человека (1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4).

Не выявлены метаболиты в плазме крови у пациентов, получавших даптомицин в дозе 6 мг/кг, что является подтверждением того, что метаболизм даптомицина незначительный и несистемный. Учитывая, что даптомицин не ингибирует и не индуцирует ферменты цитохрома P450, и в настоящее время не известно лекарственных взаимодействий с другими препаратами, даптомицин может использоваться в комбинации с различными другими лекарственными средствами.

Таблица 7.5

### Профиль даптомицина

Торговое название	Кубицин
Класс	Циклический липопептид
T <sub>1/2</sub>	8-9 ч
Связывание с белками	92%
Фармакодинамика	Зависимая от концентрации бактерицидная активность со стойким постантибиотическим эффектом
Спектр	<i>S.aureus</i> - MRSA, MSSA, VISA/VRSA;
	<i>Enterococcus</i> , включая VRE;
	<i>S.pneumoniae</i> , включая пенициллино-резистентные;
	<i>S.epidermidis</i>
Доза	4 мг/кг в/в каждые 24 ч (изучается 6 мг/кг)
Изменение дозы при почечной недостаточности	CLCr <30 мл/мин - 4 мг/кг каждые 48 ч
Взаимодействие	Нет
Нежелательные явления	Миопатия - мониторинг креатинфосфокиназы (КФК) перед лечением и еженедельно; прекращение лечения, если КФК >5 x ВГН или >1000 Ед/л
Стоимость	\$135/500 мг флакон

### Показания к применению

- Бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus*, включая правосторонний инфекционный эндокардит;
- Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- При лечении заболеваний, вызванных внутрибольничными смешанными инфекциями (Кубицин назначают в составе комбинированной терапии).

К существенным недостаткам даптомицина следует отнести низкую эффективность при инфекциях нижних дыхательных путей, обусловленную инаktivацией антибиотика в присутствии легочного сурфактанта.

Эффективность даптомицина при лечении внебольничной пневмонии оценивалась в двух международных клинических испытаниях третьей фазы, включавших почти 1000 пациентов. Клиническая эффективность даптомицина была ниже по сравнению с цефтриаксоном, что может объясняться значительным снижением активности даптомицина в присутствии сурфактанта. В связи с этим, даптомицин не применяется для лечения пневмонии.

#### Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США одобрило применение даптомицина при лечении грамм (+) осложнённых инфекций кожи и мягких тканей на основании результатов двух клинических исследований. В общей сложности, в них приняло участие 1092 пациента в возрасте от 18 до 85 лет с абсцессами, раневыми инфекциями и инфицированными диабетическими язвами стопы. Даптомицин в дозе 4 мг/кг, вводимый внутривенно 1 раз в день в течение 30 минут, сравнивался с ванкомицином в дозе 1 г, вводимым внутривенно 2 раза в день в течение 60 минут, или антистафилококковым пенициллином (клоксациллин, флуклоксациллин, оксациллин или нафциллин), вводимым внутривенно в дозе 4-12 г 1 раз в день в течение 7-14 дней. В обоих исследованиях продемонстрировано, что даптомицин не уступает по эффективности антибиотикам сравнения. Анализ в соответствии с намерением применить лечение показал, что частота клинической эффективности составила 71,5% и 71,1% для даптомицина и препаратов сравнения, соответственно (95% доверительный интервал от -5,8 до 5,0). Среди пациентов, полностью прошедших курс лечения, показатель составил 83,4% и 84,2%, соответственно.

#### **Применение.**

Кубицин применяют в виде медленной в/в инфузии на протяжении более 30 мин.

*Бактериemia, вызванная Staphylococcus aureus, включая правосторонний эндокардит.* Рекомендуемая доза для взрослых — 6 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 2–6 нед в зависимости от нозологической формы и особенностей течения заболевания.

*Осложнённые инфекции кожи и мягких тканей.* Рекомендуемая доза для взрослых — 4 мг/кг массы тела 1 раз в сутки на протяжении 1–2 нед.

*Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин).* Пациентам с клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл/мин не требуется коррекция дозы препарата Кубицин. Необходимо тщательно контролировать реакцию в ответ на лечение и функцию почек у пациентов с почечной недостаточностью.

*Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин).* Интервалы между отдельными дозами должны быть увеличены до 48 ч у пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 30$  мл/мин. Клинический ответ на лечение и состояние функции почек у таких пациентов нужно тщательно контролировать. Такая же коррекция дозировки рекомендована для пациентов, находящихся на гемодиализе или непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе.

*Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью.* Пациентам пожилого возраста с тяжелой почечной недостаточностью применять Кубицин не рекомендуется.

*Печеночная недостаточность.* Пациентам с печеночной недостаточностью средней степени не потребуется коррекция дозы препарата Кубицин. Нет данных для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд–Пью).

*Пациенты пожилого возраста.* Пациенты пожилого возраста принимают препарат в рекомендуемых дозах.

#### **Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к даптомицину или другим компонентам препарата, дети в возрасте младше 18 лет. Кубицин не применяют для лечения пневмонии.

#### **Побочные эффекты.**

*Инфекции и инвазии:* грибковые инфекции, инфекции мочеполовой системы.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.

*Со стороны метаболизма:* снижение аппетита, гипергликемия.

*Психические нарушения:* ощущение тревоги, диссомния.

*Со стороны ЦНС:* головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия.

*Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата:* вертиго.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* суправентрикулярная аритмия, ощущение приливов, АГ, гипотензия.

*Со стороны ЖКТ:* боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* сыпь, зуд, крапивница.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* артралгия, миалгия, мышечная слабость, рабдомиолиз.

*Со стороны мочевыделительной системы:* почечная недостаточность.

*Со стороны репродуктивной системы:* вагинит.

*Общие нарушения и местные реакции:* повышенная утомляемость, гипертермия, озноб, общая слабость, реакции в месте введения.

*Со стороны лабораторных показателей:* нарушение электролитного баланса, повышение КФК, креатинина, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ в плазме крови.

*Со стороны иммунной системы:* реакции повышенной чувствительности, анафилаксия, легочная эозинофилия.

#### **Безопасность и переносимость**

В двух исследованиях эффективности даптомицина при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей препарат характеризовался хорошей переносимостью. Частота и распределение нежелательных явлений при терапии даптомицином (n=534) и препаратами сравнения (n=558) были сопоставимы. Большинство нежелательных явлений расценивались как не связанные с проводимой терапией и имели лёгкую или среднюю степень тяжести. Одна

или более нежелательных реакций отмечены у 18% пациентов, получавших даптомицин, и у 21% пациентов в группе сравнения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были расстройство функции желудочно-кишечного тракта, реакции в месте инъекции и головная боль, причём, частота была сопоставима или ниже, чем в группе сравнения. Общее количество пациентов, прекративших лечение, в каждой группе составило 2,8%.

Несмотря на то, что антибиотик известен достаточно давно, его внедрение в клиническую практику ограничивала миотоксичность, проявляющаяся полностью обратимыми дегенеративными изменениями поперечно-полосатой мускулатуры и повышением уровня креатинфосфокиназы. Удалось подобрать режим введения даптомицина, не вызывающий явлений миотоксичности (4–6 мг/кг в сутки).

Учитывая возможность поражения мышечной ткани при применении даптомицина, о которой сообщалось на ранних этапах исследования, когда препарат вводился несколько раз в день, уровень креатинфосфокиназы (КФК) тщательно контролировался на протяжении всех исследований. Уровни КФК были сравнимы у пациентов всех групп до начала, во время и после завершения лечения. В исследовании эффективности даптомицина при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей повышение уровня КФК отмечалось у 9,3% пациентов в группе даптомицина и 8,9% пациентов группы сравнения. Только у двух (0,2%) пациентов, получавших даптомицин, повышение КФК сопровождалось миалгией и/или слабостью мускулатуры. В обоих случаях клинические признаки и лабораторные отклонения полностью разрешились после прекращения лечения даптомицином.

5 октября и 16 ноября 2007 г. Управление по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) одобрило внесение изменений в аннотацию к препарату даптомицин для инъекций (Кубицин/Cubicin, компания Cubist Pharmaceuticals), затрагивающих безопасность антибиотика.

Новые сведения касаются возможности развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи на фоне терапии данными антибактериальными препаратами.

#### **Особые указания.**

*Период беременности и кормления грудью.* В период беременности Кубицин применяют только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка. Нет данных о проникновении даптомицина в грудное молоко. На время применения препарата прекращают кормление грудью.

*Дети.* Исследования у детей в возрасте младше 18 лет не проводились, поэтому Кубицин не рекомендуется применять для лечения этой возрастной категории.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Специальные рекомендации отсутствуют.

#### **Взаимодействия.**



Даптомицин не влияет на метаболизм, опосредованный цитохромом P450. Данные в отношении совместного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и Кубицина ограничены, поэтому при применении Кубицина необходимо временно прекратить использование ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Изучалось лекарственное взаимодействие Кубицина с азтреонамом, тобрамицином, варфарином, симвастатином и пробенецидом. Кубицин не влияет на биодоступность азтреонама, варфарина и пробенецида. Клинически значимое взаимодействие между Кубицином и тобрамицином неизвестно, поэтому совместно данные препараты применяют с осторожностью. Кубицин несовместим с растворителями, содержащими глюкозу.

#### **Передозировка.**

Симптомы передозировки не описаны. При подозрении относительно передозировки проводят симптоматическую терапию. Даптомицин медленно выводится из организма путем гемодиализа (приблизительно 15% препарата элиминируется более 4 ч) или путем перитонеального диализа (около 11% препарата элиминируется более 48 ч).

#### **Клиническая фармакология группы оксазолидинонов.**

Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп синтетических АМП, в клинической практике применяется антибиотик **линезолид (зивокс)**. Зарегистрирован FDA в 2000 году. Зарегистрирован в России - конец 2000 года.

Основное значение он имеет как препарат для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками.

Грам – положительные возбудители занимают ведущее место среди возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ в Европе. Среди них на долю *S.aureus* приходится 30 %, и 60 % этих штаммов стафилококка являются резистентными к метициллину(оксациллину) – т.н. MRSA (Meticillin Resistant Staphylococcus Aureus). Таким образом, вероятность встречи с данным возбудителем в условиях ОРИТ очень высока. В структуре возбудителей российских ОРИТ стафилококки и энтерококки также занимают значительное место. Учет данных локальных о распространении чувствительности/резистентности – важнейший фактор при принятии решения о выборе антибиотика для эмпирической терапии инфекций в стационаре

#### **Механизм действия**

Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие. Ингибирует синтез белка 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 отношении пневмококка, *B.fragilis* и *C.perfringens* действует бактерицидно. В результате уникального механизма действия не отмечено перекрестной резистентности с другими классами антимикробных препаратов.

#### **Спектр активности**

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* (в том числе АРП), *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *L.monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. (таб. 7.6)

Активен против всех клинически значимых Гр+ возбудителей, включая MRSA и штаммы стафилококков и энтерококков, резистентные к гликопептидам.

Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *M. catarrhalis*, *H.influenzae*, *Legionella* spp., *N. gonorrhoeae*, *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida*, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *F. nucleatum*). Но практического значение это не имеет.

Таблица 7.6

**Чувствительность микроорганизмов к линезолиду**

Микроорганизмы	МПК90 (мг/л)	Диапазон МПК (мг/л)	Чувствительность (% штаммов)
MSSA	2	1-2	100
MRSA	2	1-2	100
Enterococcus faecalis	4	4	100
Enterococcus faecium	4	4	100
S. pneumoniae (Pen-S)	1	1-2	100
S. pneumoniae (Pen-I)	2	0.5-2	100
S. pneumoniae (Pen-R)	2	1-2	100

Pen-S – пенициллин – чувствительные штаммы

Pen-I – штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину

Pen-R – штаммы, резистентные к пенициллину<sup>18</sup>

**Фармакокинетика**

При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100 %, не зависит от пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч. Распределяется во многих тканях и средах организма (таб. 7.7). Проходит через ГЭБ. Связывание с белками достигает 31 %. Метаболизируется в печени без участия цитохрома Р450. Экскретируется преимущественно с мочой 85% (выводится в виде метаболитов (50%) и неизмененного препарата (35%)), с фекалиями – 9% в виде метаболитов.

Период полувыведения - 4,5-5,5 ч, не зависит от функции почек и печени. Клиренс несколько выше у детей и незначительно снижается у пожилых пациентов.

100% биодоступность пероральной формы дает возможность ступенчатой терапии с переходом на пероральную форму без коррекции доз. Низкая связь с белками плазмы, двойной путь выведения (моча, фекалии) – возможность назначения пожилым, пациентам с почечной и печеночной недостаточностью, без необходимости коррекции доз (таб. 7.8).

<sup>18</sup> Johnson AP, Warner M, Livermore DM. Activity of linezolid against multi-resistant gram-positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:225-230.

Таблица 7.7

**Проникновение линезолида в ткани**

Ткань	ткань/плазма, %
Кости	60%
Жидкость, омывающая эпителий	450%
Ликвор	70%
Жидкость кожного волдыря	104%
Мышцы	94%
Перитонеальный диализат	61%

Таблица 7.8

**Сравнительный анализ фармакокинетики пероральной и парентеральной форм линезолида**

Параметры	600 мг в/в	600 мг внутрь
$C_{max}$ , МКГ/мл	12,9	12,7
Биодоступность, %	100	
Связь с белками плазмы, %	31	
$T_{1/2}$ , ч	5	
Экскреция	с мочой– 85%, с фекалиями – 9%	
Выведение при гемодиализе	Да	

**Нежелательные реакции**

*ЖКТ*: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса.

*Кровь*: обратимая анемия и тромбоцитопения.

*Печень*: повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы, увеличение уровня билирубина в крови.

*ЦНС*: головная боль.

Частота нежелательных явлений, наблюдавшихся, по крайней мере, у 2% больных в исследованиях II/III фазы, была сходной при применении линезолида ( $n = 2046$ ) и препаратов сравнения ( $n = 2001$ ). Риск гемато- и нейротоксичности повышается при длительном применении (более 28 дней).

**Показания**

Инфекции, вызванные полирезистентными грамположительными кокками (MRSA и MRSE; *Enterococcus* spp., включая ванкомицинорезистентные штаммы; *S.pneumoniae*). В/в введение используется при тяжелом течении инфекций. Возможен последующий переход на прием внутрь (ступенчатая терапия). Внутрь применяется при инфекциях легкого или среднетяжелого течения; осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей; внебольничная и нозокомиальная пневмония. При доказанной или предполагаемой сопутствующей грамотрицательной инфекции необходимо дополнительное назначение антимикробных препаратов, активных в отношении грамотрицательной флоры.

**Противопоказания**

Аллергическая реакция на линезолид, беременность, кормление грудью.

## **Предупреждения**

*Беременность.* Исследований безопасности у беременных не проводилось, поэтому не следует назначать линезолид при возможности проведения альтернативной терапии.

*Кормление грудью.* Нет данных по проникновению линезолида в грудное молоко, в связи, с чем кормящим женщинам можно применять только в случае крайней необходимости.

*Кровь.* Может развиваться обратимая анемия и/или тромбоцитопения (риск выше при длительной терапии), поэтому у пациентов с повышенным риском кровотечения, анемией и/или тромбоцитопенией в анамнезе, а также у пациентов, получающих антикоагулянты, или при терапии линезолидом более 2 нед необходимо контролировать число тромбоцитов и уровень гемоглобина.

**Беременность.** Отсутствуют данные о безопасности применения оксазолидинонов у беременных женщин и проникновении в грудное молоко.

Линезолид - категория FDA – С. Использование при беременности запрещено.

**Педиатрия.** В апреле 2004 г линезолид (Зивокс) был разрешен к применению у новорожденных. Пакеты для в/в инфузии, 200 мг по 100 мл.

## **Лекарственные взаимодействия**

Линезолид в растворе для инфузий несовместим с цефтриаксоном, амфотерицином В, диазепамом, пентамидином, фенитоином, эритромицином и котримоксазолом.

Линезолид является слабым обратимым ингибитором МАО, в связи с чем у некоторых пациентов может приводить к умеренному усилению прессорного эффекта допамина, псевдоэфедрина и фенилпропаноламина.

## **Информация для пациентов**

Внутри линезолид можно принимать независимо от приема пищи: до, во время или после еды. Таблетки следует запивать достаточным количеством воды. Суспензию для приема внутрь готовить и принимать в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Строго соблюдать режим и схему лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Соблюдать длительность терапии.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы.

## **Режим дозирования.**

*Парентерально, в/в:* Взрослые и дети до 12 лет: 0,6 г каждые 12 ч, дети до 12 лет: 10 мг/кг (но не более 0,4 г) каждые 8 ч. Вводят путем медленной инфузии в течение 30 мин

*Внутрь (независимо от приема пищи):* Взрослые и дети старше 12 лет:

0,6 г каждые 12 ч., дети от 5 лет: 10 мг/кг (но не более 0,6 г) каждые 12 ч.<sup>19</sup>

Дозировка в зависимости от вида инфекции.

*Взрослые:*

- ✓ Внебольничная и госпитальная пневмония – 600 мг в/в или внутрь, каждые 12 часов (10-14 дней).
- ✓ Инфекции кожи и мягких тканей – 600 мг в/в или внутрь, каждые 12 часов (10-14 дней).
- ✓ Энтерококковые инфекции - 600 мг в/в или внутрь, каждые 12 часов (14-28 дней).

**Дети (0-12):**

- ✓ Внебольничная и госпитальная пневмония – 10 мг/кг, каждые 8 часов в/в или внутрь (10-14 дней).
- ✓ Инфекции кожи и мягких тканей – 10 мг/кг, каждые 8 часов в/в или внутрь (10-14 дней).
- ✓ Энтерококковые инфекции - 10 мг/кг, каждые 8 часов в/в или внутрь (14-28 дней).

**Формы выпуска.**

Раствор для инфузий 2 мг/мл. в п/э пакете по 100 мл., 200 мл. и 300 мл.

Таблетки 0,4 г. и 0,6 г. № 10

Гранулы для суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл, 150 мл.

---

<sup>19</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Зивокс, одобрена ФЛК МЗ РФ 29.04.2004,пр.№ 2П.

## Глава 8.

### **Клиническая фармакология амфениколов, тритерпеновых антибиотиков и фузидиевой кислоты и фосфомицина.**

#### **Клиническая фармакология амфениколов.**

Хлорамфеникол одним из ранних природных антимикробных препаратов, был получен в конце 40-х годов. Клиническое применение препарата в настоящее время ограничено, поскольку он вызывает серьезные нежелательные побочные реакции и, в первую очередь, оказывает токсическое влияние на костный мозг. Наибольшее значение хлорамфеникол сохраняет при лечении менингита, риккетсиозов, сальмонеллезов и анаэробных инфекций. Используется как препарат II ряда.

#### **Механизм действия**

Хлорамфеникол оказывает бактериостатическое действие, которое связано с подавлением белкового синтеза в результате взаимодействия с 50s-субъединицами рибосом бактерий. В высоких концентрациях обладает бактерицидным эффектом в отношении пневмококка, менингококка и *H.influenzae*.

#### **Спектр активности**

Хлорамфеникол обладает широким спектром антимикробной активности, но в процессе многолетнего использования ряд бактерий приобрел устойчивость.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен к препарату пневмококк, однако многие пенициллинорезистентные штаммы устойчивы. Энтерококки в целом малочувствительны.

Среди стафилококков более 30% штаммов устойчивы.

Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки.

Хлорамфеникол действует на многие грамположительные и грамотрицательные палочки: *H.influenzae* (включая ампициллинорезистентные штаммы), *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, возбудители дифтерии, коклюша, сибирской язвы, бруцеллеза, чумы.

К хлорамфениколу чувствительны спирохеты (лептоспиры, *T. pallidum*), риккетсии, актиномицеты. Препарат обладает высокой активностью в отношении спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, включая *B.fragilis*.

Среди энтеробактерий часто отмечается резистентность. В России 50-90% шигелл и 10% сальмонелл устойчивы к хлорамфениколу.

#### **Фармакокинетика**

Хлорамфеникол при пероральном приеме хорошо всасывается, причем пища не влияет на биодоступность. Максимальная концентрация в сыворотке крови после приема внутрь достигается через 1-3 ч, при в/в введении - через 1-1,5 ч.

Хорошо проходит через ГЭБ и плаценту, проникает в грудное молоко. Высокие концентрации создаются в ткани мозга, бронхиальном секрете, плевральной и синовиальной жидкостях, низкие - в желчи. Концентрации в сыворотке крови плода могут составлять 30-80% уровня в сыворотке крови матери.

Метаболизируется в печени. У новорожденных и пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью биотрансформация хлорамфеникола проходит медленно и возможна его кумуляция.

Экскреция осуществляется почками преимущественно в неактивном состоянии, поэтому при почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Период полувыведения у взрослых составляет 1,5-3,5 ч, у детей может увеличиваться до 6,5 ч, а у новорожденных - до 24 ч и более.

При гемодиализе хлорамфеникол не удаляется. Уменьшение концентрации препарата в крови возможно путем гемосорбции.

Парентерально хлорамфеникол применяется в виде микробиологически неактивного сукцината. До того как произойдет активация (путем отщепления остатка янтарной кислоты), часть препарата может быть экскретирована почками. Поэтому концентрации хлорамфеникола в крови при парентеральном введении, особенно в/м, могут быть ниже, чем при приеме внутрь.

При использовании глазных лекарственных форм (капли, линимент) происходит внутриглазное и частичное системное всасывание хлорамфеникола. Создаются высокие концентрации во внутриглазной жидкости.

### **Нежелательные реакции**

#### *Гематологические реакции:*

- ✓ обратимые (дозозависимые): ретикулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения;
- ✓ необратимые (не зависят от дозы, отмечаются у людей с генетической предрасположенностью): апластическая анемия, прогностически неблагоприятная. Встречается редко (один случай на 25-40 тыс. пациентов), может развиваться после отмены препарата, однократного и местного применения. У детей может сочетаться с развитием миелобластного лейкоза.

*«Серый синдром» новорожденных:* рвота, вздутие живота, дыхательные расстройства, цианоз. В дальнейшем присоединяется вазомоторный коллапс, гипотермия, ацидоз. Причиной развития «серого синдрома» является накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард. Летальность достигает 40%. Меры помощи: обменное переливание крови или гемосорбция.

*Нервная система:* спутанность сознания, головная боль, периферические полинейропатии, нарушения психики; при длительном применении может развиваться неврит зрительного нерва с угрозой потери зрения.

*ЖКТ:* глоссит, стоматит, боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

*Местные:* жжение, зуд, отечность при использовании глазных лекарственных форм.

*Другие:* реакция Яриша-Герксгеймера (эндотоксическая реакция), описанная при использовании хлорамфеникола у больных сифилисом, бруцеллезом и брюшным тифом.

Иммунологический механизм лежит в основе редких проявлений IgE-зависимых (*крапивница, анафилаксия*), а также клеточно-опосредованных реакций.

### **Показания**

#### *Системно*

- Бактериальный менингит.
- Абсцесс мозга.
- Генерализованные формы сальмонеллез.
- Брюшной тиф, сыпной тиф, паратиф, бруцеллез.
- Риккетсиозы: Ку-лихорадка, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф.
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции органов малого таза.
- Газовая гангрена.
- Чума, туляремия, дизентерия, хламидиоз, сепсис.
- Коклюш, пневмония.
- Остеомиелит, гнойно-воспалительные заболевания кожи (фурункулы, карбункулы), гнойные раны, инфицированные ожоги, трещины сосков у кормящих матерей,
- При всех перечисленных инфекциях хлорамфеникол рассматривается как препарат II ряда.

#### *Местно*

- Бактериальные инфекции глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит, трахома).

### **Противопоказания:**

Гиперчувствительность, заболевания органов кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, выраженные нарушения функции почек и печени, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, псориаз, экзема, грибковые заболевания кожи, беременность, кормление грудью (обязателен отказ от грудного вскармливания), ранний детский возраст (первые месяцы жизни).

**Ограничения к применению:** Заболевания сердечно-сосудистой системы, склонность к аллергическим заболеваниям.

### **Предупреждения**

*Гематотоксичность.* При использовании хлорамфеникола возможно обратимое уменьшение содержания форменных элементов крови, которое чаще отмечается при использовании больших доз (4 г и более в сутки), при длительных курсах и высоких концентрациях препарата в сыворотке крови (25 мкг/мл и более). Группами риска являются новорожденные и пациенты с заболеваниями печени. Для контроля необходимо каждые 3 дня проводить клинический анализ крови с определением ретикулоцитов и тромбоцитов.

*Беременность.* Хлорамфеникол (левомицетин) переходит через плаценту в ограниченном количестве (ИПП 25-40%). В амниотической жидкости присутствие препарата обнаруживается не всегда. Несмотря на ограниченный трансплацентарный переход, левомицетин опасен для плода в III триместре беременности из-за развития у новорожденного так называемого "серого синдрома"



вследствие нарушения процессов глюкуронизации, обусловленных функциональной незрелостью печени новорожденного.

Другая опасность применения этого антибиотика у беременных заключается в возможности развития у новорожденных лейкопении и гипопластической анемии вследствие влияния на процессы гемопоэза. В связи с этим применение левомицетина при беременности не рекомендуется. Категория FDA - D.

*Кормление грудью.* Хлорамфеникол проникает в грудное молоко в высоких концентрациях (в том числе при использовании глазных лекарственных форм) и может оказывать миелотоксическое действие, поэтому его нельзя назначать кормящим женщинам.

*Педиатрия.* У новорожденных детоксицирующая функция печени недостаточно развита, что способствует накоплению хлорамфеникола в токсических концентрациях и может привести к развитию «серого синдрома».

*Нарушение функции печени.* У пациентов с нарушением функции печени следует проводить ТЛМ.

*Стоматология.* Применение хлорамфеникола приводит к увеличению частоты микробных инфекций полости рта, замедлению процессов заживления и кровоточивости десен, что может быть проявлением миелотоксичности. Стоматологические вмешательства следует, по возможности, завершить до начала терапии.

*Предшествующее лечение цитостатиками или лучевая терапия.* Возможно накопление хлорамфеникола и токсические реакции в виде угнетения костного мозга, нарушения функции печени.

*Терапевтический лекарственный мониторинг.* Для повышения безопасности лечения хлорамфениколом следует, по возможности, проводить мониторинг его концентрации в сыворотке крови. Терапевтический диапазон составляет 10-25 мкг/мл. Мониторинг особенно необходим у новорожденных и пациентов с заболеваниями печени.

### **Лекарственные взаимодействия**

Ингибируя микросомальные ферменты печени, хлорамфеникол увеличивает период полувыведения и усиливает эффекты пероральных противодиабетических препаратов (производных сульфонилмочевины), фенитоина, варфарина.

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенобарбитал и фенитоин) уменьшают концентрацию хлорамфеникола в сыворотке крови.

Хлорамфеникол может ослаблять эффективность препаратов железа, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> за счет уменьшения их стимулирующего действия на гемопоэз.

При использовании хлорамфеникола на фоне лучевой терапии, а также при его сочетании с циметидином и цитостатиками увеличивается риск развития апластической анемии.

Не рекомендуется одновременное применение хлорамфеникола с эритромицином и линкозамидами ввиду их антагонизма.

Данные о лекарственных взаимодействиях хлорамфеникола с другими препаратами представлены в таблице 8.1.

Таблица 8.1

**Клинически значимые лекарственные взаимодействия хлорамфеникола**

Средства, вызывающие угнетение функции костного мозга	Усиление угнетения функции костного мозга
Пероральные противодиабетические средства (особенно толбутамид и хлорпропамид)	Усиление гипогликемического эффекта
Макролиды, линкозамиды	Ослабление эффекта данных препаратов
Пенициллины	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов (кроме ампициллина)
Эстрогеносодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Противосудорожные средства (фенитоин)	Увеличение концентрации фенитоина в сыворотке крови и повышение риска его токсичности
Барбитураты (фенобарбитал), рифампицин, рифабутин, парацетамол	Уменьшение концентрации хлорамфеникола в сыворотке крови и снижение его эффективности
Непрямые антикоагулянты	Усиление эффекта данных препаратов
Циметидин	Повышение риска развития апластической анемии
Цефалоспорины, азтреонам	Антагонизм
Препараты железа, фолиевая кислота, цианокобаламин	Ослабление эффектов данных препаратов

**Информация для пациентов**

Таблетки и капсулы хлорамфеникола следует принимать натощак (за 1 ч до или через 2 ч после еды) и запивать полным стаканом воды.

Строго соблюдать предписанный режим и схему лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы - принять как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозы.

Соблюдать правила использования глазных лекарственных форм.

Избегать, по возможности, повторных курсов лечения.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются следующие симптомы: бледность кожных покровов, боль в горле, повышение температуры тела, необычные кровотечения или кровоизлияния, необычная усталость или слабость.

Регулярно контролировать картину крови.

При использовании хлорамфеникола у больных сахарным диабетом в тестах на наличие глюкозы в моче возможны ложноположительные результаты.

**Режим дозирования:**

### Внутрь.

*Взрослые:* 50-100 мг/кг/сут в 4 приема за 30 мин до еды (в случае тошноты и рвоты — через 1 ч после еды) и местно. Режим дозирования индивидуальный. Разовая доза для взрослых — 0,25–0,5 г; суточная — 2,0 г (в особо тяжелых случаях — до 4 г, под строгим наблюдением врача и контролем за состоянием крови и функциями почек). Суточную дозу делят на 3–4 приема. Разовая доза для детей до 3 лет — 10–15 мг/кг массы тела, 3–8 лет — по 0,15–0,2 г, старше 8 лет — по 0,2–0,3 г; принимают 3–4 раза в сутки. Курс лечения — 7–10 дней (по показаниям, при условии хорошей переносимости — до 2 нед).

*Дети 1 года и старше:* 50-100 мг/кг/сут в 4 приема.

### Парентерально.

*Взрослые:* 50-100 мг/кг/сут в 4 введения.

*Дети старше 1 месяца:* 50-100 мг/кг/сут в 4 введения.

Местно, на кожу: 5–10% линимент; наносят на поврежденные участки кожи непосредственно или, пропитав линиментом, стерильные марлевые салфетки. Возможно применение с окклюзионной повязкой. перевязки проводят через 1–3 дня (реже — через 4–5 дней) до полного очищения раны.

Конъюнктивально: при лечении гнойно-воспалительных заболеваний глаз применяют 1% линимент или 0,25% водный раствор. Глазные капли закапывают по 1-2 капли в пораженный глаз каждые 1-4 ч. Линимент закладывают за веко каждые 3 ч.

### **Формы выпуска:**

- ✓ Капсулы 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г.
- ✓ Таблетки 0,25; 0,5 г;
- ✓ Порошок д/инъекций 0,5 г; 1,0 г во флаконах;
- ✓ Глазные капли 0,25 % во флаконах по 10 мл;
- ✓ Глазные линименты синтомицина 1 % в тубах по 25 г и 30 г или в банках по 25 г и 60 г.

### **Клиническая фармакология тритерпеновых антибиотиков.**

Фузидиевая кислота - природный антибиотик с узким спектром активности. Основное значение имеет как резервный антистафилококковый препарат, используемый при устойчивости к  $\beta$ -лактамам или при аллергии к ним.

Фузидиевая кислота –  $C_{31}H_{48}O_6 \times \frac{1}{2} H_2O$  (молекулярная масса – 525,7) по химической структуре является тетрациклическим тритерпеноидом. Она продуцируется грибами *Fusidium coccineum* и является единственным, используемым в клинической практике, представителем класса фузиданов.

Была впервые выделена в 1960 г. специалистами компании "*Leo Laboratories*" (Дания). С 1962 г. она применяется в лечении как системных, так и поверхностных стафилококковых инфекций. Основным производным фузидиевой кислоты, используемым в клинической практике, является ее натриевая соль –  $C_{31}H_{47}NaO_6$  (молекулярная масса – 538,7), которая отличается хорошей растворимостью в воде, что позволяет использовать ее для внутривенного введения.

## Механизм действия

Фузидиевая кислота (ФК) в большинстве случаев действует бактериостатически, подавляя синтез белка. Антибактериальный эффект ФК основан на ингибировании синтеза бактериальных белков посредством взаимодействия с фактором элонгации G (ФЭ-G) – жизненно важным для бактериальной клетки белком, участвующим в процессе транслокации на рибосоме при образовании пептидной связи.

Фузидиевая кислота связывает в единый комплекс ФЭ-G с органическими фосфатами – гуанозиндифосфатом (ГДФ) и гуанозинтрифосфатом (ГТФ) и стабилизирует комплекс на рибосоме, нарушая, таким образом, ГТФазную функцию ФЭ-G. При этом нарушается гидролиз гуанозинфосфатов, что ведет к прекращению удлинения пептидной цепи.

У прокариот существует только один тип фактора элонгации – ФЭ-2, который чувствителен к действию ФК, в то время как эукариотические клетки имеют другие факторы – ФЭ-Tu и ФЭ-1, что позволяет эукариотической клетке преодолевать ингибирующее воздействие ФК на белковый синтез.

Кроме того, показано, что в высоких концентрациях ФК способна ингибировать связывание аминоксил-тРНК с донорским участком рибосом.

## Спектр активности

Обладает преимущественной активностью в отношении стафилококков: чувствительно большинство штаммов *S.aureus* (в том числе MRSA) и *S.epidermidis* (включая метициллинорезистентные); в отношении других стафилококков и стрептококков *in vitro* активность низкая.

Достаточно высокой чувствительностью характеризуются коринебактерии, анаэробные кокки (*P.niger*, *Peptostreptococcus* spp.), клостридии (в том числе *C.difficile*).

Фузидиевая кислота не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, за исключением нейссерий и менингококков.

Обладает высокой активностью против грам (+) анаэробов, включая клостридии, пептококки, пептострептококки, значительно менее активна против грам (+) анаэробов, таких, как бактероиды и фузобактерии, и некоторой активностью против ряда простейших, включая *Giardia lamblia* и *Plasmodium falciparum*.

## "Неантибактериальные" эффекты

Обладает слабым иммуномодулирующим действием, которое связывают с подавлением продукции и секреции цитокинов, особенно *интерлейкинов* (ИЛ), и фактора некроза опухолей (ФНО).

## Фармакокинетика

**Всасывание.** Натриевая соль фузидиевой кислоты (выпускается в виде покрытых оболочкой таблеток) хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ее биодоступность достигает 91%, для суспензии, содержащей гемигидрат фузидиевой кислоты, этот показатель несколько ниже. Отмечено более быстрое всасывание препаратов у детей, чем у взрослых. При приеме препаратов одновременно с пищей скорость абсорбции снижается, однако на объем

всасывания одновременность приема с пищей не оказывает выраженного влияния .

При внутривенном введении 500 мг препарата пиковая концентрация в плазме составляла 23–52,4 мг/л (в среднем – 35,8 мг/л). При приеме внутрь аналогичной дозы препарата пиковая концентрация в плазме достигалась через 2–3,2 ч и была несколько ниже – от 14,5 до 33,3 мг/л (в среднем – 26,2 мг/л).

**Распределение.** При системном применении хорошо проникает во многие ткани и биологические жидкости организма. Очень высокая концентрация препарата (в 1,7–6,4 раза превышающая концентрацию в сыворотке крови) создается на ожоговых поверхностях, что объясняют большим содержанием там белков. Хорошо проникает в гнойное отделяемое, достигая концентрации, близкой к таковой в сыворотке, в синовиальную жидкость (28–78% от сывороточной концентрации), костную ткань (16–24%), подкожно-жировую клетчатку (17%) и миокард (33%).

Плохо проникает в невоспаленную мозговую ткань, несколько выше ее проницаемость в абсцессы мозговой ткани. В цереброспинальную жидкость проникает в незначительных количествах. В мокроте фузидиевая кислота определяется в низких концентрациях (6–8% от сывороточной концентрации). Проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком .

Даже после однократного внутривенного введения 500 мг препарата его концентрация в плазме через 8 и 12 ч составляет 11–16 и 8–10 мг/л соответственно, а при приеме внутрь – 8–12,5 и 7,5–10 мг/л, что значительно превышает МПК для чувствительных микроорганизмов.

Фузидиевая кислота обладает высокой протеинсвязывающей способностью – свыше 95% препарата циркулирует в крови в связанном с белками состоянии.

Для препаратов характерен эффект кумуляции, который проявляется при введении с интервалом в 8 ч и практически не наблюдается при ведении с интервалом в 12 ч. При применении в дозе 500 мг натриевой соли ФК 3 раза в день уже через 4 дня концентрация в плазме достигает 100 мг/мл или более.

**Метаболизм.** Большая часть введенной дозы подвергается метаболизму в печени (таб. 8.2). Метаболиты также обладают антибактериальной активностью.

Таблица 8.2

**Основные метаболиты фузидиевой кислоты**

Метаболит	Концентрация в желчи, %	МПК для <i>S.aureus</i> , мг/л
Конъюгат глюкуронида	15	12
Дикарбоксилированный метаболит	10	30
Гидроксилированный метаболит	3	16
3-кетометаболит	?	0,3
Три других неидентифицированных метаболита	?	?
Неизмененная фузидиевая кислота	0,3	0,1

**Выведение.** Препараты выводятся преимущественно в виде метаболитов с желчью. Лишь небольшое количество введенной дозы выделяется в неизменном виде: около 2% – с фекалиями и менее 0,5% – с мочой. Максимальная концентрация препарата, определяемая в моче, не превышает 0,5–0,8 мг/л, почечный клиренс, составляющий, по данным ряда исследований, 0,03–0,05 мл/мин, очень мал по сравнению с общим клиренсом – 11–21 мл/мин.

### **Нежелательные реакции**

При системном применении препаратов наблюдаются в 11–21% случаев.

*ЖКТ:* тяжесть в эпигастральной области, боль в животе, тошнота, диарея.

*Аллергические реакции:* сыпь, эозинофилия.

*Печень:* повышение активности трансаминаз, повышение уровня билирубина в крови, желтуха. Факторы риска: длительная терапия (особенно в/в введение), предшествующие заболевания печени.

*Местные реакции:* спазм вен, тромбоз флебит при в/в введении.

### **Показания**

- Альтернативный препарат для терапии инфекций, вызванных *S.aureus* (в том числе MRSA):
- Инфекции кожи и мягких тканей (карбункул, абсцесс, раневая инфекция, инфицированные ожоги и т.д.);
- Инфекции костей и суставов (острый и хронический остеомиелит, гнойный артрит);
- Эндокардит;
- Сепсис;
- Инфекции глаз (конъюнктивит, кератит, блефарит, эндофтальмит);
- Стафилококковая пневмония, в том числе у пациентов с муковисцидозом;
- *C.difficile*-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит (альтернативный препарат).
- При тяжелых системных стафилококковых инфекциях фузидиевую кислоту желателно сочетать с другими антистафилококковыми препаратами.

### **Противопоказания**

Абсолютное противопоказание – наличие у пациента гиперчувствительности к данной группе препаратов. Нежелательно использование фузидиевой кислоты у пациентов с патологией гепатобилиарной системы, у новорожденных с желтухой, а также у недоношенных детей.

Внутривенное введение противопоказано при наличии у пациента облитерирующих заболеваний сосудов.

### **Предупреждения**

*Аллергия.* Перекрестная на все препараты фузидиевой кислоты.

*Беременность.* Фузидиевая кислота проходит через плаценту. Данные, подтверждающие ее безопасность для плода, отсутствуют. Учитывая стероидоподобную структуру антибиотика и риск развития билирубиновой энцефалопатии, применять только в случае крайней необходимости.

*Кормление грудью.* Фузидиевая кислота проникает в грудное молоко. Кормящим женщинам назначать только в случае крайней необходимости.

*Педиатрия.* Новорожденным, особенно недоношенным, назначать с осторожностью в связи со стероидоподобной структурой антибиотика и риском развития билирубиновой энцефалопатии.

*Нарушения функции печени.* Не применять фузидиевую кислоту при острых заболеваниях печени и тяжелой печеночной недостаточности.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Антациды и холестирамин уменьшают биодоступность препаратов фузидиевой кислоты при приеме внутрь.

Данные о лекарственных взаимодействиях фузидиевой кислоты неоднозначны. Однако при тяжелых системных инфекциях ее желательно сочетать с другими антистафилококковыми препаратами.

Таблица 8.3

#### **Клинически значимые лекарственные взаимодействия фузидиевой кислоты**

Гидрокортизон	Снижение эффективности фузидиевой кислоты
Пенициллины, цефалоспорины	Ослабление бактерицидного действия этих групп антибиотиков
Фторхинолоны, гликопептиды	Антагонизм
Аминогликозиды, эритромицин	Синергизм
Антациды, холестирамин	Снижение биодоступности

Холестирамин способен связывать ФК по тому же принципу, по которому связывает желчные кислоты, и таким образом ослаблять ее терапевтический эффект. В высоких дозах он способен полностью нарушить всасывание фузидиевой кислоты.

Данные о лекарственных взаимодействиях фузидиевой кислоты с другими антибактериальными препаратами не однозначны. В исследованиях показан как синергизм, так и антагонизм или отсутствие взаимодействия между фузидиевой кислотой и  $\beta$ -лактамами.

Гликопептиды, по данным большинства исследователей, действуют как антагонисты фузидиевой кислоты. Синергизм отмечен при одновременном приеме препарата с аминогликозидами, эритромицином. У рифампицина одни исследователи показали отсутствие взаимодействия, тогда как другие выявили антагонизм или синергизм.

Взаимодействие с фторхинолонами является антагонистическим (таб. 8.3).

#### **Информация для пациентов**

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Соблюдать длительность терапии.

При появлении симптомов со стороны ЖКТ препарат следует принимать внутрь одновременно с пищей.

При назначении антацидов следует соблюдать интервал 2 ч между приемом фузидиевой кислоты и антацидного препарата.

При возникновении боли в эпигастральной области, тошноты следует принять горизонтальное положение до их исчезновения.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы.

При применении глазных капель не следует носить контактные линзы.

**Особенности отдельных препаратов (таб. 8.4).**

Таблица 8.4

**Лекарственные формы и дозирование препаратов фузидиевой кислоты (ФК)**

Путь введения	Форма выпуска	Препарат	Доза	Кратность приема в сутки
Внутривенно	Порошок для инъекций - 500 мг во флаконе 10 мл (прилагается флакон с растворителем)	Натриевая соль ФК	При массе тела >50 кг - 500 мг	3 раза
			При массе тела <50 кг - 7 мг/кг	
Внутри	Таблетки, покрытые оболочкой - 0,12 г; 0,125 г; 0,25 г.	Натриевая соль ФК	500 мг – 1 г	3 раза
			Дети: 1-5 лет: 0,25 г . 6-12 лет: 0,5 г .	
	Суспензия - 50 мг/мл во флаконе - 90 мл	Гемигидрат ФК	Детям в возрасте: от 0 до 1 года - 0,3 мл/кг 1-5 лет - 5 мл 6-12 лет - 10 мл Взрослым - 15 мл	3 раза
Местно	Крем 2% - тубы 15 г	ФК	-	2 раза
	Мазь 2% - тубы 15 г	Натриевая соль ФК	-	2 раза
	Гель 2% - тубы 15 г	Натриевая соль ФК	-	2 раза
	Глазные капли - 1% раствор, флакон - 5 г	ФК	-	2 раза
	Фуцидин Г - крем в тубах 15 г	ФК + гидрокортизона ацетат	-	-
	Фуцикорт - крем в тубах 15 г	ФК + бетаметазон - 17 валерат	-	-

**Фузидиевой кислоты натриевая соль.**

Альтернативный препарат для терапии инфекций, вызванных *S. aureus* (в том числе MRSA).

При тяжелых системных стафилококковых инфекциях фузидиевую кислоту желательно сочетать с другими антистафилококковыми препаратами. При местном применении создается высокая концентрация препарата, доста-



точная для воздействия не только на стафилококки, но и на стрептококки. Показания: инфекции кожи; вторичноинфицированные дерматиты.

**Фузидиевая кислота.** Свойства и применение аналогичны натриевой соли фузидиевой кислоты. Глазные капли применяют при бактериальных инфекциях глаз.

**Фузидиевая кислота + Гидрокортизона ацетат и Фузидиевая кислота + Бетаметазон-17-валерат.** Наносят на пораженные участки кожи 3-4 раза в день. Длительность лечения - 14 дней. Препарат для терапии инфекций кожи, в течение которых присутствует аллергический компонент.

### ***Клиническая фармакология фосфомицина трометамола.***

#### **Фосфомицина трометамол (монурал)**

Бактерицидный антибиотик с преимущественной активностью в отношении грамотрицательной флоры.

#### **Механизм действия**

Фосфомицин обладает бактерицидным действием. Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий.

Являясь структурным аналогом фосфоэнола пирувата, вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувилтрансферазой, в результате чего происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента. Это обеспечивает отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков и возможность синергизма с другими антибиотиками (in vitro отмечают синергизм с амоксициллином, цефалексином, пипемидиновой кислотой).

#### **Спектр активности**

Антибактериальный спектр действия фосфомицина трометамола in vitro включает большинство обычных грамположительных (*Enterococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyt.*, *Staphylococcus* spp.) и грамотрицательных (*E. coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp.) возбудителей.

In vitro фосфомицин трометамол снижает адгезию ряда бактерий на эпителии мочевыводящих путей.

Устойчивы стрептококки, энтерококки, *P. aeruginosa* и анаэробы.

#### **Фармакокинетика**

Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме. Биодоступность при приеме внутрь натощак составляет от 34 до 65%. В организме диссоциирует на фосфомицин и трометамол.

Хорошо распределяется в организме, проникая в различные органы и ткани. Не связывается с белками плазмы, не метаболизируется, преимущественно накапливается в моче. Высокие концентрации отмечаются в почках. При пероральном приеме разовой дозы 3 г в моче достигается высокая концентрация (от 1053 до 4415 мг/л), на 99% бактерицидная для большинства обычных возбудителей инфекций мочевыводящих путей. Минимальная ингибирующая

концентрация Монурала для этих возбудителей составляет 128 мг/л. Она поддерживается в моче на протяжении 24-48 часов, что предполагает однократный курс лечения (рис. 8.1).

Выводится в неизменном виде с мочой, посредством клубочковой фильтрации. Общий клиренс фосфомицина практически равен его почечному клиренсу. Не подвергается реабсорбции и секреции в почечных канальцах. Около 10% от принятой дозы экскретируется с калом в неизменном виде.  $T_{1/2}$  - 4 ч.

У пациентов с умеренным снижением почечной функции (клиренс креатинина  $>80$  мл/мин), включая ее физиологическое снижение у лиц пожилого возраста, период полувыведения фосфомицина немного удлиняется, но концентрация в моче остается на терапевтическом уровне.

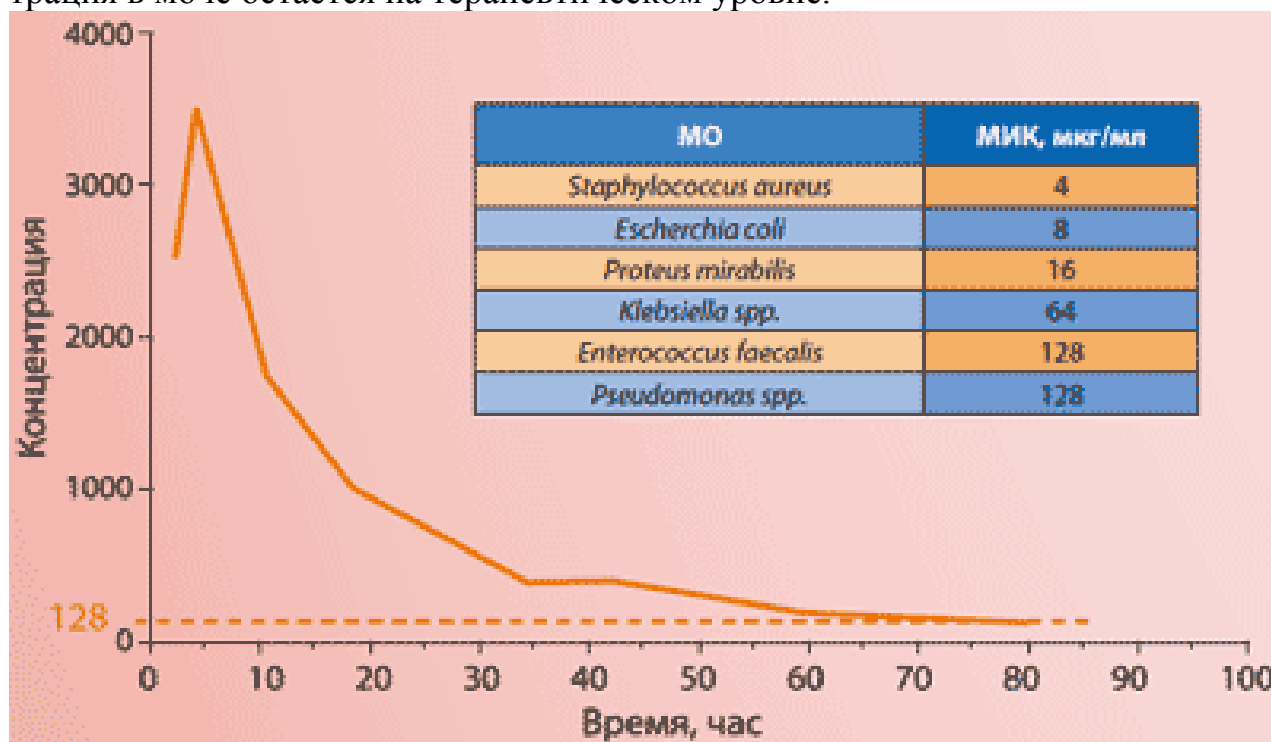


Рисунок 8.1 Концентрация препарата МОНУРАЛ в моче после однократного приема

**Уровень резистентности** к фосфомицину основных уропатогенов, в том числе *E.coli* низкий. Процент чувствительных штаммов составляет 98,3% в мире и 98,6% в России.

Низкий уровень резистентных штаммов к фосфомицину можно объяснить тем, что этот антибиотик применяется только для лечения бактериального цистита, в монодозе, т.е. очень коротко и в пище у животных он не применяется, как другие антибиотики.

Плазмидная передача генов резистентности редкая (менее 2%) и нет ко-селекции с ампициллином, цефалотином, тетрациклином. В фекальной флоре не выделено резистентных штаммов к фосфомицину.

#### Нежелательные реакции

- ✓ Диспептические явления, диарея, изжога, тошнота (редко).
- ✓ Головная боль, головокружение.

✓ Кожная сыпь, аллергические реакции.

Однократный прием фосфомицина трометамола в целом хорошо переносится, частота нежелательных реакций (НР) составляет около 3%. В то же время назначение фосфомицина трометамола в течение нескольких дней значительно (до 9%) повышает риск развития НР. Они, как правило, носят преходящий характер и разрешаются самостоятельно в течение 1–2 дней. Наиболее часто возникают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) – 9%, реже – головокружение (1,5%), головная боль (4%). Тяжелые НР (отек Квинке, апластическая анемия, удушье, холестатическая желтуха, лекарственный гепатит) встречаются относительно редко. Описаны случаи одностороннего неврита зрительного нерва.

### **Показания**

- Острый бактериальный цистит, острые приступы рецидивирующего бактериального цистита;
- Бактериальный неспецифический уретрит;
- Бессимптомная массивная бактериурия у беременных;
- Профилактика инфекции мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве и трансуретральных диагностических исследованиях.

### **Противопоказания**

Индивидуальная повышенная чувствительность к фосфомицину трометамолу, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <10 мл/мин), дети младше 5 лет.

### **Применение при беременности и лактации**

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если ожидаемая от лечения польза превосходит потенциальный риск развития тератогенного действия.

Этому препарату в 2002 г. была присвоена категория FDA - В, то есть, это препарат, который рекомендуется для применения при беременности, и, в том числе, для терапии бессимптомной бактериурии.

Препарат не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Следует избегать одновременного приема с метоклопрамидом, так как это может привести к снижению концентрации Монурала в сыворотке и в моче.

### **Особые указания**

Одновременный прием пищи замедляет всасывание Монурала - необходимо применять препарат за 2 часа до или после еды. Больным сахарным диабетом следует учитывать, что в 1 пакете Монурала 2,0 г содержится 2,100 г сахарозы, а в пакете Монурала 3,0 г содержится 2,213 г сахарозы.

### **Режим дозирования.**

*Взрослые:*

Внутри - при остром цистите 3,0 г однократно натощак за 2 часа до или после еды, предпочтительно перед сном, предварительно опорожнив мочевой пузырь; при рецидивирующем - две дозы по 3,0 г через 24 ч. (таб. 8.5)

*Дети старше 5 лет:*

Внутрь - 2,0 г (Монурал педиатрический) однократно.

Курс лечения составляет 1 день.

В более тяжелых случаях (пожилые пациенты, рецидивирующие инфекции) принимают еще 1 пакет через 24 часа.

С целью профилактики инфицирования мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве, трансуретральных диагностических процедурах принимают 1 пакет за 3 часа до вмешательства и второй пакет через 24 часа после первого приема.

При почечной недостаточности уменьшают дозу и удлиняют интервалы между введениями.

Гранулы растворяют в 1/3 стакана воды.

Таблица 8.5

### Режим дозирования препарата Монурал

Ситуация	Режим дозирования
Острый цистит	взрослые: 3 г однократно дети: 2 г однократно
Рецидивирующий цистит	по 3 (2) грамма каждые 10 суток в течение 3-х мес.
Бессимптомная бактериурия беременных	3 г однократно
Профилактика гнойно-воспалительных осложнений при трансуретральных исследованиях и диагностических вмешательствах	2 (2) грамма за 3 часа до исследования + еще 1 доза через 24 часа

### Форма выпуска

- ✓ Монурал гранулы для приготовления раствора 3г №1 Zambon, Швейцария
- ✓ Монурал гранулы для приготовления раствора 3г №2 Zambon, Швейцария
- ✓ Монурал Педиатрический гранулы для приготовления раствора 2г №1 Zambon, Швейцария
- ✓ Монурал Педиатрический гранулы для приготовления раствора 2г №2 Zambon, Швейцария

## Глава 9.

### **Клиническая фармакология производных 5-нитроимидазола.**

Производные 5-нитроимидазола (НИМЗ) составляют важную группу химиотерапевтических средств с активностью в отношении простейших и анаэробных бактерий.

*На аэробные бактерии НИМЗ не действуют*, они также не активны в отношении микобактерий, патогенных грибов, спирохет, вирусов.

Первым высокоактивным препаратом, примененным в клинике в 1960 г., был метронидазол. Затем был синтезирован ряд не менее активных его аналогов, которые также нашли широкое клиническое применение.

Метронидазол сначала рассматривался только как антипротозойный препарат; в 1962 г. была доказана его активность и в отношении большинства анаэробных бактерий.

В настоящее время в клинической практике наибольшее значение приобрели:

- Метронидазол (трихопол, флагил, метрогил, клион);
- Тинидазол (фасижин);
- Орнидазол (тиберал).

В клинике препараты относятся к числу важнейших средств для лечения анаэробной инфекции и протозойных заболеваний.

Активность НИМЗ в отношении анаэробных бактерий сопоставима с клиндамицином, карбапенемами, хлорамфениколом, комбинированными препаратами с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз.

#### **Механизм действия**

НИМЗ - ДНК-тропные соединения с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы (нитроредуктазы), способные восстанавливать нитрогруппу и катализировать взаимодействие белков группы ферридоксина с нитросоединениями. После проникновения в микробную клетку нитроимидазолы под влиянием клеточных редуктаз превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты.

1. Нитрогруппа молекулы являющаяся акцептором электронов встраивается в дыхательную цепь простейших и анаэробов, конкурирует с электротранспортирующими белками (флавопротеинами), что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток.

2. Кроме этого типа действия в отношении некоторых микроорганизмов препараты способны подавлять синтез ДНК и вызывать её деграцию.

Механизм действия после проникновения НИМЗ в микробную клетку связан с восстановлением нитрогруппы под влиянием нитроредуктаз микроорганизмов и с активностью уже восстановленного нитроимидазола.

Продукты восстановления образуют комплексы с ДНК, вызывая её деграцию, нарушают процессы репликации и транскрипции ДНК. Продукты метаболизма НИМЗ, кроме того, обладают цитотоксическим свойством.

НИМЗ характеризуется мутагенной активностью.

Обладают бактерицидным действием, проявляют постантибиотический эффект (до 3 часов в отношении анаэробных бактерий).

#### **Спектр активности.**

Спектр действия производных 5-нитроимидазола включает грамотрицательные и грамположительные анаэробные бактерии и простейшие: трихомонады, лямблии, балантидии, дизентерийную амебу, лейшмании.

Применяющиеся более 40 лет в клинике, препараты этой группы высокоактивны в отношении анаэробов и протозоа *in vitro*, причем МПК на 1 - 3 порядка ниже сывороточных концентраций при применении терапевтических доз.

НИМЗ относятся к препаратам с гермицидным типом действия. Бактерицидное действие в отношении анаэробных бактерий проявляется в концентрациях, равных или в два раза превышающих МПК.

Простейшие:	трихомонады, лямблии, лейшмании, амебы, балантидии.
Анаэробы:	спорообразующие (клостридии, включая <i>C.difficile</i> ); неспорообразующие (пептококк; пептострептококки; фузобактерии; бактероиды, включая <i>B.fragilis</i> ), в том числе устойчивые к другим антианаэробным препаратам.
<i>G.vaginalis</i> . <i>H.pylori</i> . Кампилобактеры. Грамотрицательные энтеробактерии (Эшерихии).	

#### Формирование лекарственной устойчивости к НИМЗ связано:

- со снижением активности нитроредуктаз и степени внутриклеточной трансформации соединений, снижением образования комплексов с ДНК и концентрации цитотоксических продуктов метаболизма;
- возможно также снижение проницаемости клеточной стенки микроорганизмов для НИМЗ.

Развитие приобретенной устойчивости к НИМЗ не является клинической проблемой: степень устойчивости должна быть очень высокой (МПК более 32 мг/л), чтобы превысить уровень терапевтических концентраций при курсовом лечении.

Препараты практически равноценны по большинству основных характеристик и отличаются по периоду полувыведения, поэтому применяются в различных дозах.

#### **Фармакокинетика.**

Нитроимидазолы можно назначать внутрь, через прямую кишку, в вагину и внутривенно.

#### Биодоступность.

НИМЗ характеризуются благоприятной фармакокинетикой и высокой степенью биодоступности при пероральном применении, что исключает необходимость широко использовать внутривенное введение.

Биоусвоение препаратов при приеме внутрь составляет 90 % и не зависит от приема пищи. Время возникновения максимальной концентрации в крови через 1-2 часа.

Биоусвоение из прямой кишки колеблется от 60 до 70 %. При этом максимальная концентрация препарата в крови ниже, чем при приеме через рот, и возникает позже, через 4 часа. Поэтому при ректальном введении дозу необходимо увеличивать на 30 %.

Связь с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы крови составляет менее 20 %.

#### Объем распределения.

Они хорошо проникают в ткани и жидкости организма, включая спинномозговую жидкость и грудное молоко, кости, желчь, очаги воспаления, абсцессы. Лучше всего в спинномозговую жидкость проникает тинидазол (до 80% от концентрации в крови).

Время сохранения терапевтической концентрации в крови 8-12 часов (для тинидазола 12-24 часа), поэтому кратность назначения препаратов в зависимости от вила возбудителя и тяжести клинического течения может быть 2-4 раза в сутки.

#### Биотрансформация.

Нитроимидазолы подвергаются биотрансформации в печени с образованием гидроксильированных метаболитов, которые обладают такой же противомикробной активностью как сами препараты. Кроме этого метаболизм данных препаратов происходит за счет формирования комплексов с глюкуроновой кислотой. Эти метаболиты подвергаются энтерогепатогенной циркуляции и тоже поступают в различные ткани, хотя уже в меньшей степени.

#### Экскреция.

Экскреция препаратов осуществляется почками в измененном виде около 60-80 %. Кишечником 6-15 %.

Период полувыведения из крови составляет у взрослых 7-11 часов, у новорожденных около 23 часов, у недоношенных около 100 часов.

При почечной недостаточности у взрослых и детей старшего возраста, как правило, коррекции режима дозирования не требуется.

Препараты медленно выводятся из организма и могут обеспечить, после однократной, дозы терапевтический уровень в крови и органах в отношении *V. fragilis* в течение 2 дней.

#### **Показания к назначению.**

*Анаэробные инфекции различной локализации: интраабдоминальные, тазовые, ЦНС и др.*

Препараты группы НИМЗ являются важными средствами для лечения анаэробных инфекций различной локализации, включая тяжелые генерализованные формы и особенно инфекцию ЦНС.

*При смешанной аэробно-анаэробной инфекции необходима комбинированная терапия препаратами, активными в отношении аэробной флоры.*

НИМЗ хорошо сочетаются с антибактериальными препаратами различных фармакологических групп.

Для эмпирической терапии предполагаемой анаэробной или смешанной анаэробно-аэробной инфекции может быть предложен ряд схем лечения, в том числе с включением НИМЗ:

1) при инфекциях ЦНС - бензилпенициллин или цефалоспорины (ЦФ) 3-й генерации + НИМЗ (предпочтительнее тинидазол); в монотерапии - хлорамфеникол;

2) при инфекциях нижних дыхательных путей - бензилпенициллин или ЦФ 3 + НИМЗ или клиндамицин; в монотерапии - карбапенемы (имипенем, меропенем) или амоксициллин-клавуланат;

3) при интраабдоминальных инфекциях - ЦФ 2 или 3 + НИМЗ или клиндамицин; в монотерапии - карбапенемы;

4) при гинекологических инфекциях - ЦФ 2 или 3 + НИМЗ; в монотерапии - карбапенемы.

При тяжелых формах анаэробной или смешанной аэробно-анаэробной инфекции лечение следует начинать с внутривенного введения НИМЗ, а при улучшении состояния больного переходить на пероральную терапию.

*Эрадикация *H. pylori* (обязательно в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).*

НИМЗ активны в отношении *Helicobacter pylori*, диапазон МПК от 0, 125 до 32 мг/л и выше. В связи со значением этого микроорганизма в патогенезе язвенной болезни НИМЗ включаются в настоящее время в комплексную терапию этого заболевания. Эффективность лечения находится в зависимости от преобладания в соответствующих регионах штаммов *H. pylori*, устойчивых к НИМЗ. Иногда выделяется до 50% устойчивых штаммов. За пять лет (1991 - 1995) отмечено нарастание устойчивости к метронидазолу с 9 до 22% при обследовании 282 штаммов.

*Протозойные инфекции: трихомоноз, лямблиоз, амебиаз.*

Метронидазол, орнидазол и тинидазол широко применяются для лечения протозойных инфекций. Они высокоэффективны при трихомонозе у мужчин и женщин; отмечается их хорошая переносимость, практически не развивается устойчивость к ним трихомонад. Все три препарата показаны при лечении различных форм амебиаза. Нужно отметить их преимущество при лечении внекишечных форм, особенно при амебных гепатитах. Быстрая всасываемость из ЖКТ снижает возможности препаратов при хронической амебной дизентерии и цистоносительстве.

*В гинекологической практике их успешно применяют в комплексной терапии при гарднереллезе, трихомоноза.*

*Периоперационная антибиотикопрофилактика в абдоминальной хирургии и гинекологии.*

**S. difficile*-ассоциированная диарея (псевдомембранозный колит).*

*Розовые угри (внутри или местно).*



### **Побочные эффекты.**

Нитроимидазолы – малотоксичные препараты. Однако их применение может сопровождаться:

- Диспептическими расстройствами (тошнота, рвота, анорексией, появление металлического и горького вкуса во рту).
- Аллергическими реакциями (кожными сыпями, зудом).
- Полиурией (так как эти препараты могут частично блокировать АТ-2 рецепторы - ангиотензиновые).
- Тетурамоподобный эффект. Метронидазол и тинидазол ингибируют активность фермента альдегиддегидрогеназы и нарушают метаболизм алкоголя в организме, что приводит к тетурамоподобным реакциям. Орнидазол не обладает этой активностью.
- Окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Более серьезные поражения возникают при длительном использовании данных препаратов более 1 мес.

- Поражение ЦНС (атаксия, дизартрия, тремор, иногда даже судороги).
- Поражение периферической нервной системы (чувство жжения, онемения, явления парестезий).
- Угнетение лейкопоэза.
- Нарушение нормальной микрофлоры в кишечнике с развитием кандидоза.
- НИМЗ характеризуются радиосенсибилизирующими свойствами, и за последние годы их начали применять в онкологической практике при лучевой терапии, что повышает ее эффективность.
- Из особенностей токсикологии НИМЗ следует указать на установленную в эксперименте канцерогенную активность.

Однако большой клинический опыт убедительно показывает безопасность препаратов с этой точки зрения. В 1996 г. опубликованы данные большого рандомизированного исследования (более чем 60 000 пациентов), которые показывают, что частота возникновения опухолей в группе больных, получавших по различным показаниям метронидазол (30 027 больных), не только не превышала, но и была даже ниже, чем в контрольной группе (30 027 больных).

### **Противопоказания:**

Беременность, лактация. Клиническая практика показывает достаточно хорошую переносимость НИМЗ. Препараты применяются у взрослых больных и в педиатрии с соответствующей коррекцией доз в зависимости от инфекции, возраста больного и функционального состояния почек.

### **Беременность.**

#### *Метронидазол.*

Препарат активно проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода в концентрациях, близких к таковым у матери.

Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий.

В эксперименте обладал мутагенным эффектом у бактерий и канцерогенным у грызунов.

У человека тератогенные и канцерогенные эффекты не подтверждены.

*Метронидазол* – категория FDA – В.

*Тинидазол, орнидазол* – категория не определена.

Все препараты - запрещено использовать в I триместре, в остальных - с осторожностью, так как проходят через плаценту. Данные о неблагоприятном действии НИМЗ на плод отсутствуют, вместе с тем, учитывая хорошее проникновение препаратов через плацентарный барьер, высокое содержание в амниотической жидкости, данные по канцерогенной активности в эксперименте и мутагенное действие. Избегать больших доз.

НИМЗ обнаруживаются в высоких концентрациях в грудном молоке и при показаниях к их применению у кормящих женщин (послеродовые эндометриты, вызванные анаэробной инфекцией, трихомоноз) противопоказано кормление грудью.

### **Метронидазол**

#### **Взрослые**

Внутрь - 0,25-0,5 г каждые 8 ч; внутривенно капельно (при невозможности перорального приема) - по 0,5 г каждые 8 ч.

При трихомонозе - 2,0 г однократно, либо по 0,25 г каждые 8 ч, или по 0,375 г каждые 12 ч в течение 7 дней.

Для эрадикации *H.pylori* - по 0,5 г каждые 8-12 ч в течение 7 или 14 дней (в зависимости от режима).

При периоперационной профилактике 0,5 г внутривенно за 1 ч до операции в комбинации с антибиотиками, активными против аэробной флоры (цефалоспорины, фторхинолоны).

#### **Дети**

Внутрь и внутривенно капельно по 7,5 мг/кг каждые 8 ч.

Внутрь назначается независимо от еды.

#### **Формы выпуска.**

Таблетки по 0,2 г, 0,25 г, 0,4 г и 0,5 г; ампулы, флаконы и пластиковые пакеты с раствором, 5 мг/мл; флаконы по 0,5 г и 3,0 г порошка для приготовления раствора для инфузий; гель, 0,75%.

### **Тинидазол (фазижин)**

Отличия от метронидазола:

- более длительный T<sub>1/2</sub> (11-12 ч);
- применяется только внутрь.

#### **Режим дозирования.**

##### **Взрослые**

Внутрь - в 1-й день 2,0 г в один прием, далее по 1,0 г/сут в 1-2 приема; для профилактики - 2,0 г за 12 ч до операции.

##### **Дети**

Внутрь - 50-60 мг/кг/сут в один прием. Назначается независимо от еды.

**Формы выпуска**

Таблетки по 0,3 г и 0,5 г.

**Орнидазол (тиберал)**

Отличия от метронидазола:

- более длительный T<sub>1/2</sub> (12-14 ч);
- не обладает дисульфирамоподобным эффектом;
- применяется только внутрь.

**Режим дозирования.****Взрослые.**

Внутрь - по 0,5 г каждые 12 ч независимо от еды.

**Дети.**

Внутрь - 25-40 мг/кг/сут в 1-2 приема независимо от еды.

**Форма выпуска.**

Таблетки по 0,5 г.

## Глава 10.

### **Клиническая фармакология нитрофуранов.**

Нитрофуранами называют вещества, полученные из 2-замещенного фурана присоединением к нему нитрогруппы в пятое положение. По химическому строению нитрофураны — это 5-нитро-2-фурулиденгидразоны или 5-нитро-2-фурил(бета-акрилиден)гидразоны (производные 5-нитрофурана).

Они являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Первые нитрофураны были синтезированы в конце XIX века, но их антибактериальные свойства впервые обнаружены и описаны М. Dodd в 1944 г.

#### **Классификация.**

К основным нитрофурановым препаратам относятся нитрофурал (фурацилин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурагин) и фуразолидон.

#### **Спектр активности.**

Обладают широким спектром антимикробного действия и активны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий (стрептококков, стафилококков, диплококков, кишечной палочки, шигелл, сальмонелл, протеев, спорообразующих анаэробов и др.), а также трипаносом, лептоспир, кокцидий, трихомонад, лямблий и ряда других микроорганизмов, включая те их штаммы, которые устойчивы к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам (таб. 10.1).

Таблица 10.1

#### **Спектр антимикробной активности нитрофуранов.**

Грам(+) кокки:	стрептококки, стафилококки (кроме MRSA); энтерококки, включая ванкомицинорезистентные штаммы.
Грам(-) палочки:	<i>E. coli</i> , сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры и др.
Простейшие:	лямблии, трихомонады (фуразолидон).

Устойчивы анаэробы, *P. aeruginosa*, протей, серрации, ацинетобактеры.

По спектру противомикробного действия и активности в отношении ряда возбудителей препараты несколько отличаются друг от друга.

**Фурацилин** действует в основном на грамположительные и грамотрицательные бактерии, **фуразолидон** наиболее активен в отношении грамотрицательных бактерий, трихомонад и лямблий, а **фуразолин** влияет преимущественно на грамположительные бактерии.

К ним редко развивается устойчивость микрофлоры. Основной проблемой при применении нитрофуранов является высокая частота нежелательных лекарственных реакций, а также отсутствие парентеральных лекарственных форм.

#### **Механизм действия нитрофуранов.**

Нитрофураны как акцепторы кислорода нарушают процесс клеточного дыхания, ингибируют синтез 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. Цитотоксическое действие нитрофуранов и нарушение ими клеточного дыхания обуславливают активность некоторых лекарственных средств (фуразолидон) в отношении не только бактерий, но и простейших – лямблий, трихомонад, дизентерийной амебы.

Нитрофураны подавляют продукцию токсинов и снижают опасность интоксикации. Под их влиянием микробы теряют устойчивость к фагоцитозу, и фагоцитарная активность макрофагов и гранулоцитов повышается.

#### **Фармакокинетика.**

При приеме внутрь нитрофураны хорошо и быстро всасываются. Не создают высоких концентраций в крови и тканях (включая почки), так как быстро выводятся из организма (период полувыведения в пределах 1 ч).

В организме в процессе биотрансформации нитрогруппа у фуранового кольца молекулы может восстанавливаться до аминогруппы, вследствие чего препараты теряют антимикробную активность. Дальнейший метаболизм происходит путем ацетилирования.

По способности выделяться через почки в неизменном виде отличаются друг от друга. Так, у человека с мочой в неизменном виде выделяется 19,1—32,6% принятой внутрь дозы фурадонина, 9,6—20,9% — фурагина, 6,2—9,9% — фуразолидона и 1—3,1% — фурацилина.

Частично экскретируются с желчью и создают высокие концентрации в просвете кишечника. При почечной недостаточности выведение нитрофуранов значительно замедляется.

#### **Показания к применению.**

Назначают в основном наружно и внутрь. Для парентерального введения используют фурагин растворимый. Наружно **фурацилин** применяют как антисептик для лечения гнойно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек, промывание ран и полостей.

Внутри препараты данной группы назначают в качестве химиотерапевтических средств для лечения главным образом инфекций желудочно-кишечного тракта, лямблиоз, трихомонадоз (**фуразолидон**), и мочевых путей (**фурадонин**).

#### **Нежелательные реакции.**

- Диспептические явления - чаще всего тошнота и рвота, поэтому нитрофураны следует принимать во время или после еды.
- Гепатотоксичность: транзиторное повышение активности трансаминаз, холестаза, гепатит.
- Гематотоксичность: лейкопения, мегалобластная или гемолитическая анемия.
- Нейротоксичность - поражение ЦНС и периферического отдела, особенно при почечной недостаточности и длительных курсах (более 1,5

мес): головокружение, головная боль, общая слабость, сонливость, периферические полинейропатии (невралгии и невриты).

➤ Аллергические реакции: сыпь, эозинофилия, лихорадка, артралгия, миалгия, волчаночноподобный синдром, редко - анафилактический шок.

➤ Легочные реакции - описаны при приеме нитрофурантоина:

а) острые (90%) - отек легких, бронхоспазм;

б) хронические (10%) - пневмониты, сопровождающиеся затруднением дыхания, лихорадкой, эозинофилией; чаще отмечаются у женщин старше 60 лет при длительном приеме.

➤ Дисульфирамоподобный эффект (при приеме алкогольных напитков) - характерен для фуразолидона.

### **Противопоказания**

✓ Аллергические реакции на нитрофураны.

✓ Беременность.

✓ Возраст менее 1 мес.

✓ Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

✓ Тяжелая патология печени (фуразолидон).

✓ Почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин).

### **Беременность.**

Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено.

Препараты переходят через плаценту и накапливаются в амниотической жидкости в ограниченном количестве.

Не обладают ни тератогенным, ни эмбриотоксическими свойствами. В высоких дозах могут вызвать гемолиз у плода и новорожденного. Описаны случаи возникновения гемолитической анемии у новорожденных с дефицитом глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы при приеме *нитрофурантоина*, матерью в 3 триместре.

Категория FDA В для *нитрофурантоина* и *фуразолидона* не определена, можно использовать с осторожностью, не превышая средних доз.

### **Предупреждения.**

Аллергия. Перекрестная ко всем производным нитрофурана.

### **Лекарственные взаимодействия**

Активность нитрофурантоина и фуразидина уменьшается под влиянием *хинолонов*. При сочетании с *хлорамфениколом* увеличивается риск угнетения кроветворения. При совместном применении с алкоголем *фуразолидон* может вызывать дисульфирамоподобную реакцию.

При одновременном применении *фуразолидона*, являющегося ингибитором MAO, с другими ингибиторами MAO, симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами или пищевыми продуктами, содержащими тирамин, возникает риск развития гипертонического криза.

### **Информация для пациентов**

Не употреблять алкогольные напитки во время терапии *фуразолидоном* и в течение 4 дней после ее отмены.

Во время терапии *фуразолидоном* не следует употреблять в большом количестве продукты и напитки, содержащие тирамин (сыр, пиво, вино, фасоль, копчености).

Во время лечения *фуразолидоном* не следует без назначения врача принимать препараты для лечения кашля и простуды.

### **Особенности отдельных препаратов.**

#### **Нитрофурал (фурацилин)**

Используют местно для промываний в виде 0,02% (1:50 000) водного раствора для лечения гнойных ран, пролежней, язв, ожогов II и III степени, для промывания плевральной полости после отсасывания гноя при эмпиеме плевры, а также для промывания придаточных полостей носа.

Следует иметь в виду, что к препарату устойчивы многие виды госпитальной флоры (клебсиеллы, синегнойная палочка и др.), поэтому как антисептик он малоэффективен. Может вызывать местные аллергические реакции.

Для лечения конъюнктивитов фурацилин используют в виде глазных капель. При блефаритах края век смазывают 0,2% фурацилиновой мазью. Спиртовой раствор фурацилина 0,066% (1:1500) применяют при хронических гнойных отитах.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,1 г, суточная 0,5 г.

**Формы выпуска:** порошок, таблетки по 0,02 для приготовления растворов для наружного употребления, таблетки по 0,1 г для внутреннего применения, мазь 0,2

#### **Нитрофурантоин (фурадонин)**

Хорошо всасывается в ЖКТ (биодоступность около 100%), создает низкие концентрации в крови, высокие в моче.  $T_{1/2}$  - около 1 ч. Эффект препарата усиливается при кислой реакции мочи и ослабляется при ее  $pH \geq 8$ .

#### ***Показания***

Острый цистит.

Длительная супрессивная терапия при хроническом пиелонефрите.

#### ***Предупреждение***

Не назначать при остром пиелонефрите, так как препарат не создает высокой концентрации в ткани почек.

#### ***Режим дозирования***

##### **Взрослые**

Внутрь - по 0,05-0,1 г каждые 6 ч во время или после еды.

Продолжительность курса лечения 5—8 дней.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,3 г, суточная 0,6 г.

##### **Дети старше 1 месяца**

Внутрь - 5-7 мг/кг/сут в 4 приема во время или после еды.

#### ***Формы выпуска***

Таблетки по 0,03 г (для детей), 0,05 г и 0,1 г.

#### **Фуразидин (фурагин)**

Лучше всасывается и лучше переносится, но создает более низкие концентрации в моче. Однако в целом фармакокинетика, в том числе у детей, и нежелательные реакции практически не изучены.

#### **Показания**

Острый цистит.

Длительная супрессивная терапия при хроническом пиелонефрите.

#### **Режим дозирования**

##### **Взрослые**

Внутрь - по 0,1-0,2 г каждые 6-8 ч во время или после еды.

##### **Дети**

Внутрь - 7,5 мг/кг/сут в 2-3 приема во время или после еды.

#### **Форма выпуска**

Таблетки по 0,05 г.

#### **Фуразолидон**

Действует преимущественно на грамотрицательные бактерии, а также на лямблии и трихомонады.

В отличие от нитрофурантоина не создает терапевтических концентраций в моче. Метаболизируется в печени. Высокие концентрации препарата отмечаются в просвете кишечника.

#### **Показания**

*Используют как химиотерапевтическое средство при кишечных инфекциях (бактериальной дизентерии, паратифе, пищевых токсикоинфекциях), а также при трихомонозе и лямблиозе.*

Однако чувствительность микрофлоры к фуразолидону изучена недостаточно, контролируемые клинические исследования не проводились.

#### **Предупреждение**

Не назначать при инфекциях МВП.

#### **Дозировка**

##### **Взрослые**

При кишечных инфекциях препарат назначают внутрь (после еды) взрослым по 0,1—0,15 г 4 раза в день в течение 5—10 дней. Детям дозы уменьшают в соответствии с возрастом.

При трихомонадном кольпите фуразолидон назначают внутрь по 0,1 г 3—4 раза в день в течение 3 дней и одновременно вводят во влагалище 5—6 г порошка, содержащего фуразолидон с молочным сахаром в отношении 1:400 или 1:500, а в прямую кишку — свечи, содержащие по 0,004—0,005 г фуразолидона. Интравагинально и ректально препарат вводят ежедневно в течение 1—2 недель. При трихомонадном уретрите у мужчин фуразолидон назначают внутрь по 0,1 г 4 раза в день в течение 3 дней.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,2 г, суточная 0,8 г.

##### **Дети**

Внутрь - 6-7 мг/кг/сут в 4 приема после еды.

#### **Формы выпуска**

Таблетки по 0,05 г; гранулы для приготовления суспензии.



## Глава 11.

### **Клиническая фармакология сульфаниламидных препаратов**

Антибактериальные химиотерапевтические средства, кроме большой группы антибиотиков представлены препаратами и других классов химических веществ с различными механизмами антимикробного действия, такие как сульфаниламиды (СА).

СА препараты применяются в клинической практике более 50 лет и заслуживают оценки с точки зрения значимости в современной антибактериальной терапии. Производные сульфаниламида, кроме антибактериальной, характеризуются и антипротозойной активностью. Они являются "основоположниками" этиотропного лечения бактериальных инфекций, в том числе в монотерапии. Среди многочисленных препаратов обладающих антибактериальной активностью, одними из первых пришли в клиническую практику сульфаниламиды.

На сегодняшний день значение СА существенно уменьшилось, тем не менее, отдельные препараты этой группы остаются в арсенале врача и при хорошей переносимости больными при легких и среднетяжелых формах инфекций, могут быть применены в соответствии с чувствительностью возбудителя инфекции. В настоящее время показания к применению сульфаниламидов ограничены лишь несколькими инфекциями, так как они по активности значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью.

Недостатками производных СА являются достаточно быстрое развитие к ним лекарственной устойчивости бактерий по типу плазмидной, быстрое распространение лекарственно-устойчивых штаммов, перекрестная устойчивость в пределах данной группы препаратов, высокие лечебные дозы для СА короткого действия, ряд побочных реакций.

#### **Классификация сульфаниламидных препаратов**

##### **➤ Препараты применяемые для резорбтивного действия**

*(хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)*

✓ короткого действия ( $T_{1/2}$  - 8 ч.)

Стрептоцид

✓ средней длительности ( $T_{1/2}$  - 8 - 20ч.)

Сульфаметоксазол

✓ длительного действия ( $T_{1/2}$  - 24-48 ч.)

Сульфацидазин

Сульфамонетоксин

Сульфадиметоксин

✓ сверхдлительные ( $T_{1/2}$  - >65 ч.)

Сульфален (келфизин, меглюмин)

Сульфадоксин.

##### **➤ Препараты, действующие в просвете кишечника**

*(плохо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)*

Фталилсульфатиазол.

Препараты комбинированные с 5-аминосалициловой кислотой (салазосульфацидазин, салазодиметоксин).

### ➤ **Препараты для местного применения**

Сульфацил натрия

Сульфазина серебряная соль

Сульфадиазин

Сульфатиазол серебра

### ➤ **Препараты разной продолжительности действия комбинированные с триметопримом (диаминопримидином (ДАП))**

Потесептил (сульфадимезин+триметоприм)

Гросептол (сульфамеразин+триметоприм)

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм)

Сульфатон (сульфамонетоксин+триметоприм)

Лидаприм (сульфаметрол+триметоприм).

### **Механизм действия**

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Парааминобензойная кислота (ПАБК) является звеном в метаболической цепи синтеза бактериальной ДНК. Являясь структурными аналогами ПАБК сульфаниламиды, по принципу конкурентного взаимодействия, нарушают нормальный синтез ДНК. Данные препараты блокируют фермент дигидроптероатсинтетазу и нарушают образование из фолиевой кислоты активного метаболита – дигидрофолиевой кислоты, которая, переходя в тетрагидрофолиевую кислоту, принимает участие в синтезе ДНК.

В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

Препараты сульфаниламидов местного действия содержащие серебро, характеризуются его медленным высвобождением и бактерицидным действием.

### **Спектр действия сульфаниламидов**

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S.aureus*, *S.pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H.influenzae*, *E.coli*, *Proteus* spp., сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий. Кроме того, они действуют на хламидии, нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийные плазмодии, токсоплазмы.

В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем приобретенной резистентности. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов. Развитие устойчивости микроорганизмов значительно сузили рамки показаний к применению СА.

Чувствительность сохраняют нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийный плазмодий, токсоплазмы.

Местные серебросодержащие препараты активны против многих возбудителей раневых инфекций – *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., грибов *Candida*.

## **Показания к назначению**

### *Системные препараты*

- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз (в сочетании с пириметамином).
- Малярия, вызываемая устойчивым к хлорохину *P.falciparum* (в сочетании с пириметамином).
- Профилактика чумы.
- Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона (препараты салазапиридазинов).

### *Местные препараты.*

- Ожоги, трофические язвы, пролежни.

Кроме ограничений по спектру действия значительно сдерживает применение препаратов большое количество тяжелых побочных эффектов.

## **Нежелательные реакции**

### *Системные препараты*

*Аллергические реакции:* лихорадка, кожная сыпь, зуд, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла (чаще при применении сульфаниламидов длительного и сверхдлительного действия). Учитывая сходство химической структуры. Возможны перекрестные аллергические реакции СА на фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфонилмочевины.

*Печень:* гепатит, токсическая дистрофия.

*ЦНС:* головная боль, головокружение, вялость, спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия.

*Невриты:* (возникает мышечная слабость без потери чувствительности).

*ЖКТ:* боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.

*Почки:* нефротоксичность. кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев. Кристаллурию чаще вызывают плохо растворимые сульфаниламиды (сульфадиазин, сульфадиметоксин, сульфален) и препараты короткого действия.

*Щитовидная железа:* нарушение функции, зоб.

*Другие:* фотосенсибилизация (повышенная чувствительность кожи к солнечному свету).

*Метгемоглобинемия.* Возникает наиболее часто у новорожденных и детей первого года жизни, так как у них особый гемоглобин и низкая активность восстанавливающих ферментов (метгемоглобинредуктазы, глутатионредуктазы). При этом осложнении снижается кислородная емкость крови и возникает метаболический ацидоз и гипоксия.

*Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.* Высокий риск развития гемолитической анемии и метгемоглобинемии особенно при одновременном приеме СА с другими лекарствами – окислителями (парацетамолом, ацетилсалициловой кислотой, фурадоном, викасолом, бутамидом, хинидином).

*Гематологические реакции:* лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, панцитопения.

*Порфирия.* Возможно развитие острого приступа порфирии.

*Гипербилирубинемия.* Наблюдается при использовании СА длительного и сверхдлительного действия чаще у детей младшего возраста, больных с недостаточностью уридинфосфоглюкуроновой трансферазы, больных получающих одновременно с СА препаратами другие препараты, подвергающиеся в печени реакции глюкуронидации (викасол, никотиновая кислота, левомицетин, парацетамол, глюкокортикоиды, эстрогены, андрогены, трийодтиронин, адреналин). При этом осложнении возникает опасность развития билирубиновой энцефалопатии (судороги, гиперкинезы, паралич, летальный исход).

«Синдром красной волчанки» может появляться у людей с генетически обусловленным дефицитом ацетилтрансферазы. Клинические проявления синдрома следующие: головная боль, тошнота, рвота, тахикардия, сыпь, лихорадка, выпот в плевральную полость, в крови обнаруживаются антиядерные антитела. Эти осложнения возникают при использовании СА, подвергающихся процессам ацетилирования, особенно часто при назначении сульфадимезина.

*Тератогенность*, особенно при использовании препаратов с триметопримом.

Для комбинированных препаратов с триметопримом дополнительно симптомы недостаточности фолиевой кислоты и нарушения сперматогенеза. С целью профилактики и лечения назначают фолиевую кислоту.

*Для местных препаратов* возможны жжение, зуд, боль (обычно кратковременные), аллергические реакции, гиперемия кожи, ринит, бронхоспазм, лейкопения (при длительном применении на больших поверхностях).

#### **Противопоказания.**

Гиперчувствительность, аллергические реакции на фуросемид, ингибиторы карбоангидразы и производные сульфаниламочевины, почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени, дети до 2-х месяцев.

#### **Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом (диаминопимидином (ДАП))**

На фоне сокращения использования сульфаниламидов широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие сульфаниламид в сочетании с триметопримом. Последний является антиметаболитом фолиевой кислоты и обладает бактерицидным действием. По антимикробному спектру близок к сульфаниламидам, но активность в 20-100 раз выше.

Выбор сочетаний предусматривает:

- 1) потенцирование активности по сравнению с действием одного препарата в монотерапии;
- 2) расширение спектра действия, включая активность и в отношении резистентных штаммов к тому или другому компоненту в сочетании;
- 3) возможность снижения частоты развития лекарственной устойчивости к определенной группе антимикробных препаратов;
- 4) улучшение переносимости лекарств, уменьшение частоты и тяжести побочных реакций, в первую очередь за счет снижения лечебных доз препаратов.

Механизм действия триметоприма (диаминопимидина (ДАП)).

У препаратов комбинированных с триметопримом фармакологический эффект – бактерицидный.

В синтезе бактериальной ДНК активное участие принимает дигидрофолатредуктаза, фермент в 10 000 раз более активный в бактериальной клетке по сравнению с клетками млекопитающих.

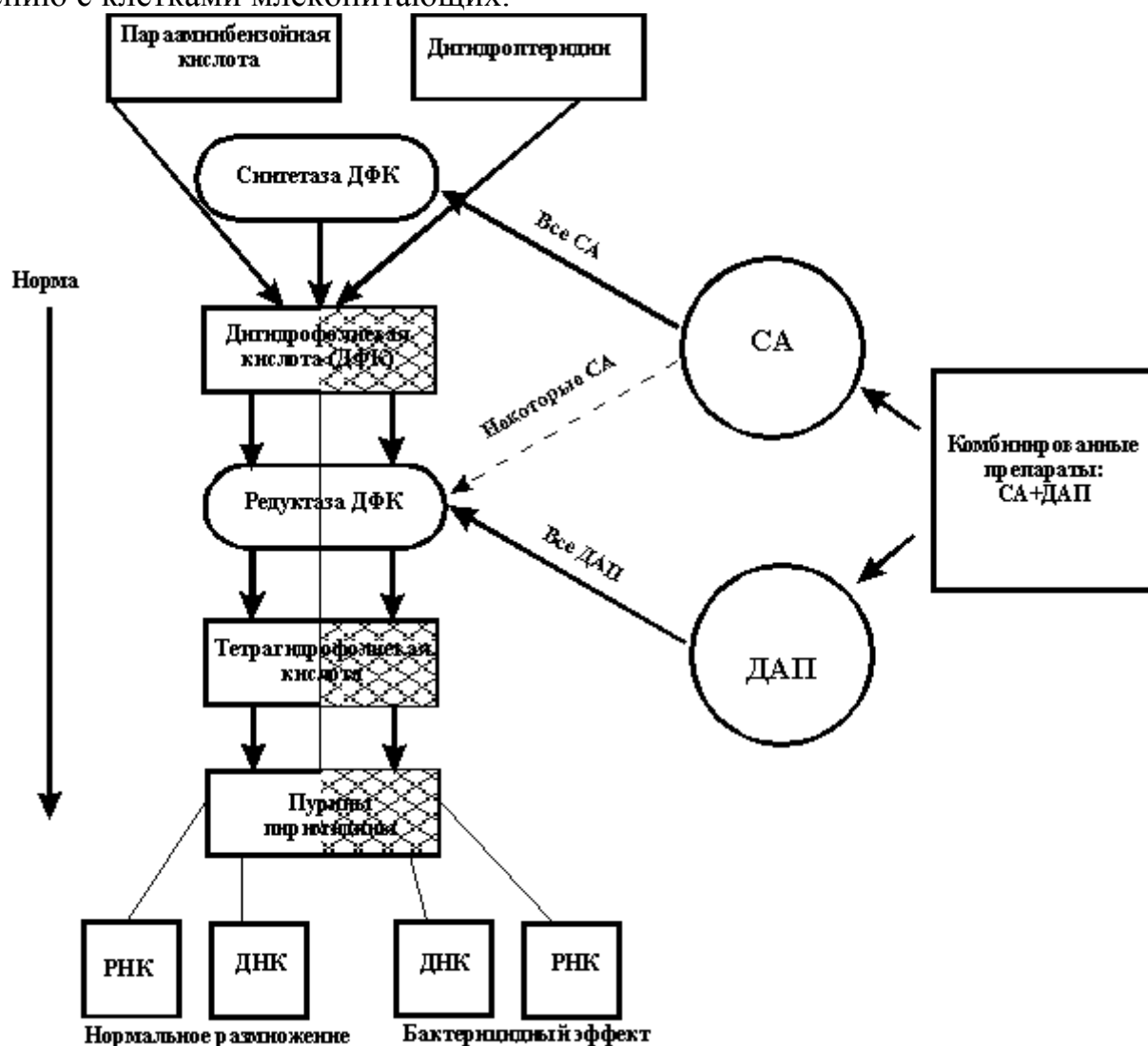


Рис. 11.1 Схема механизма антимикробного действия производных сульфаниламида (СА) и диаминопримицина (ДАП)

Триметоприм ингибирует дигидрофолатредуктазу, с последующим нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, которая является звеном в метаболической цепи синтеза бактериальной ДНК, тем самым нарушает нормальный синтез ДНК. В результате комбинирования СА и триметоприма достигается полная блокада синтеза фолиевых кислот, обеспечивается бактерицидный эффект, расширяется спектр действия, снижается частота развития лекарственной устойчивости.

Существенным при сочетании является возможность снижения дозировок каждого из препаратов.

### Ко-тримоксазол

**Синонимы:** Бактрим, Септрин, Бисептол

Препарат состоящий из триметоприма и сульфаметоксазола (1:5). Комбинация дает бактерицидный эффект, хотя отдельно каждый препарат относят к бактериостатикам.

При его создании рассчитывали на синергидное действие компонентов. Однако оказалось, что при сочетании триметоприма с сульфаметоксазолом в соотношении 1:5 синергизма удастся достичь только в условиях *in vitro*, в то время как при клиническом применении он практически не проявляется. По современным представлениям, активность ко-тримоксазола определяется главным образом наличием триметоприма. Сульфаниламидный компонент имеет значение только при пневмоцистной пневмонии, токсоплазмозе и нокардиозе, а в большинстве клинических ситуаций его присутствие предопределяет риск нежелательных реакций, свойственных сульфаниламидам.

### **Спектр активности**

Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы), пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*. Действует на целый ряд энтеробактерий, таких как *E. coli*, многие виды *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и др. Активен в отношении *H. influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), *H. ducreyi*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, нокардий и пневмоцист, простейших (токсоплазмы, плазмодии малярии).

Однако за время его применения в клинике отмечается значительное нарастание лекарственной резистентности бактерий. По данным исследования, проведенного в 1998-2000 гг., резистентность к ко-тримоксазолу в России составляет у *S. pneumoniae* более 60%, *H. influenzae* и внебольничных уропатогенных штаммов *E. coli* - около 27%, нозокомиальных штаммов *E. coli* - около 30%, шигелл - около 100%.

*Природной устойчивостью обладают* энтерококки, синегнойная палочка, многие гонококки и анаэробы.

### **Фармакокинетика**

После приема внутрь хорошо всасывается в ЖКТ. Биодоступность - 90-100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 ч. Проникает через ГЭБ, особенно при воспалении оболочек. Компоненты ко-тримоксазола (триметоприм и сульфаметоксазол) связываются с белками плазмы крови на 45% и 60% соответственно. Частично метаболизируются печенью, экскретируются преимущественно почками в неизменном виде, в небольшом количестве - с желчью. Период полувыведения обоих компонентов в среднем составляет около 10 ч. При почечной недостаточности возможна их кумуляция в организме.

### **Показания**

- Бронхит, бронхоэктатическая болезнь, ангины, фарингиты, тонзиллиты, отиты.

- Кишечные инфекции: шигеллез, сальмонеллез, диарея путешественников (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Внебольничные инфекции МВП: острый цистит, хронический рецидивирующий цистит, пиелонефрит (в регионах с низким уровнем резистентности).
- Стафилококковые инфекции, вызванные MRSA (резервный препарат).
- Нозокомиальные инфекции, вызванные *S.maltophilia* и *B.cereacia*.
- Нокардиоз.
- Токсоплазмоз.
- Бруцеллез.
- Пневмоцистная пневмония (лечение и профилактика).
- Хламидийные инфекции.
- Эффективен при легких и средне-тяжелых формах заболевания. Важной областью его применения являются пневмоцистные пневмонии у больных на фоне иммунодефицитных состояний.

### **Противопоказания**

- Аллергические реакции на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины.
- Не следует применять у детей до 2 мес, кроме детей, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.
- Беременность.
- Тяжелая почечная недостаточность.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Мегалобластная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

*Беременность.* Сульфаниламиды проходят через плаценту в высоких концентрациях, особенно в III триместре. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связей с альбуминами плазмы крови. Несвязанный билирубин проходит через плаценту, может приводить к поражению мозга плода. Проникают в грудное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм). Проникает через плаценту, создавая одинаковые концентрации в плазме крови матери и в амниотической жидкости. Тератогенное действие (триметоприм – антагонист фолатов) – I триместр. III триместр – гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденных. Категория FDA - C. Использование при беременности запрещено.

*Триметоприм* активный антагонист фолиевой кислоты. Исследования подтверждают повышение риска формирования у новорожденных аномалий, связанных с дефицитом фолиевой кислоты, если триметоприм назначался в I триместре беременности. Регистрировались аномалии развития сердечно-

сосудистой и центральной нервной системы, расщелины неба. Также отмечено замедление роста плода. Категория FDA – С.

*Сульфаметоксазол* проходит через плаценту. Масштабных адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. В опытах на крысах дозозависимо регистрировались случаи тератогенного эффекта (в основном формирования расщелин неба). Категория FDA – С.

#### **Лекарственные взаимодействия**

Сульфаниламидный компонент может усиливать эффект и/или токсическое действие непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индандиола), противосудорожных средств (производных гидантоина), пероральных противодиабетических средств и метотрексата вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма.

При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими угнетение костного мозга, гемолиз, гепатотоксическое действие, может возрастать риск развития соответствующих токсических эффектов.

Возможно ослабление эффекта пероральных контрацептивов и возрастание частоты маточных кровотечений.

При одновременном применении циклоспорина возможно усиление его метаболизма, сопровождающееся понижением сывороточных концентраций и эффективности. В то же время повышается риск нефротоксического действия.

Фенилбутазон, салицилаты и индометацин могут вытеснять сульфаниламидный компонент из связи с белками плазмы крови, увеличивая тем самым его концентрацию в крови.

Не следует сочетать с пенициллинами, так как сульфаниламиды ослабляют их бактерицидный эффект.

#### **Дозировка**

*Взрослые.*

Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести по 0,96 г каждые 12 ч; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 0,96 г один раз в день. Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая вызванных *S.aureus*, *S.maltophilia*, *B.cereacia*) 10 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2-3 введения; при пневмоцистной пневмонии - 20 мг/кг/сут в течение 3 недель.

*Дети старше 2 месяцев.*

Внутрь - при инфекциях легкой/средней степени тяжести 6-8 мг/кг/сут (по триметоприму) в 2 приема; для профилактики пневмоцистной пневмонии - 10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 3 дней каждую неделю. Внутривенно капельно - при тяжелых инфекциях (включая пневмоцистную пневмонию) - 15-20 мг/кг/сут в 3-4 введения.

#### **Формы выпуска**

- Таблетки по 0,12 г (0,1 г сульфаметоксазола, 0,02 г триметоприма), 0,48 г (0,4 г сульфаметоксазола, 0,08 г триметоприма) и 0,96 г (0,8 г сульфаметоксазола, 0,16 г триметоприма).
- Сироп 0,2 г сульфаметоксазола и 0,04 г триметоприма/5 мл.
- Раствор в ампулах: 0,4 г сульфаметоксазола и 0,08 г триметоприма/5 мл.



### **Информация для пациентов**

Ко-тримоксазол необходимо принимать натощак, запивая полным стаканом воды.

#### **Сульфамонетоксин/триметоприм**

Синоним: Сульфатон

Препарат, по основным характеристикам близкий к ко-тримоксазолу. В 1 таблетке содержится 0,25 г сульфамонетоксина (сульфаниламид длительного действия) и 0,1 г триметоприма.

Дозируется аналогично ко-тримоксазолу, но в 1-й день назначают ударную (удвоенную) дозу - взрослым по 2 таблетки 2 раза в день.

#### **Сульфаметрол/триметоприм**

Синоним: Лидаприм

По основным характеристикам сходен с ко-тримоксазолом. Состоит из сульфаметрола (сульфаниламид средней длительности действия, близкий к сульфаметоксазолу) и триметоприма в соотношении 5:1.

## Глава 12.

### **Клиническая фармакология противогрибковых химиопрепаратов**

Пристальный интерес врачей к изучению грибковых заболеваний обусловлен значительным ростом их частоты в последние годы. Это связано с резким увеличением числа факторов риска развития микозов на фоне внедрения в практику новых достижений медицинской науки, а также изменением окружающей среды.

К таким факторам относятся

- антибиотикотерапия (часто необоснованная),
- длительное пребывание в палатах интенсивной терапии,
- проведение реанимационных мероприятий и инфузионной терапии (включая катетеризацию и гипералиментацию),
- использование глюкокортикоидных и иммуносупрессивных препаратов,
- ухудшение экологии.

В настоящее время грибковые заболевания характеризуются не только высокой частотой, но и разнообразным этиологическим спектром, поэтому врач должен обладать достаточными знаниями о противогрибковых препаратах, применяемых с целью, как лечения, так и профилактики.

Противогрибковые препараты, или антимикотики, представляют собой достаточно обширный класс разнообразных химических соединений, как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, которые обладают специфической активностью в отношении патогенных грибов.

В зависимости от химической структуры они разделяются на несколько групп, отличающихся по особенностям спектра активности, фармакокинетики и клиническому применению при различных грибковых инфекциях (микозах).

#### **Классификация противогрибковых препаратов**

##### ➤ **Полиены:**

- ✓ Нистатин
- ✓ Леворин
- ✓ Натамицин
- ✓ Амфотерицин В
- ✓ Амфотерицин В липосомальный

##### ➤ **Азолы:**

*Для системного применения*

- ✓ *Имидазолы – Кетоконазол*
- ✓ *Триазолы I поколения – Флуконазол, Итраконазол*
- ✓ *Триазолы II поколения - Вориконазол*

*Для местного применения*

- ✓ Клотримазол
- ✓ Миконазол
- ✓ Бифоназол
- ✓ Эконазол
- ✓ Изоконазол

- ✓ Оксиконазол
- ✓ Бутоконазол
- **Аллиламины:**  
Для системного и местного применения
  - ✓ Тербинафин
 Для местного применения
  - ✓ Нафтифин
- **Пиримидины:**
  - ✓ Флуцитозин
- **Эхинокандины:**
  - ✓ Каспофунгин
- **Препараты разных групп:**  
Для системного применения
  - ✓ Гризеофульвин
  - ✓ Калия йодид
 Для местного применения
  - ✓ Аморолфин
  - ✓ Циклопирокс

### **Полиены**

К полиенам, которые являются природными антимикотиками, относятся нистатин, леворин и натамицин, применяющиеся местно и внутрь, а также амфотерицин В, используемый преимущественно для лечения тяжелых системных микозов.

#### **Амфотерицин В**

##### **Механизм действия.**

Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное связыванием препарата с эргостеролом грибковой мембраны, что ведет к нарушению ее целостности, потере содержимого цитоплазмы и гибели клетки.

Амфотерицин В в терапевтических концентрациях действует фунгистатически; *in vitro* фунгицидный эффект проявляется при продолжительном воздействии больших концентраций.

##### **Спектр активности**

Полиены обладают самым широким среди противогрибковых препаратов спектром активности *in vitro*.

Препарат в сравнительно небольших концентрациях действует на многие условно-патогенные и патогенные грибы и эффективен при таких заболеваниях, как аспергиллез, бластомикоз, кандидоз, криптококкоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, плесневые микозы и др. (таб. 12.1)

При системном применении к амфотерицину В чувствительны *Candida* spp. (среди *C.lusitaniae* встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus* spp. (*A.terreus* может быть устойчивым), *C.neoformans*, возбудители мукомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *S.schenckii*, возбудители эндемич-

ных микозов (*B.dermatitidis*, *H.capsulatum*, *C.immitis*, *P.brasiliensis*) и некоторые другие грибы.

Таблица 12.1

**Спектр активности амфотерицина В.**

<b>Высокая активность</b>	<b>Варибельная активность</b>
Blastomyces dermatitidis Coccidioides immitis	Aspergillus spp.; Зигомицетов ( <i>Mucor</i> spp.).
Cryptococcus neoformans	
Histoplasma capsulatum	
Paracoccidioides brasiliensis	
Sporotrix spp.	
Candida glabrata	
C. albicans и других видов Candida	

К полиенам устойчивы грибы-дерматомицеты и псевдоаллешерия (*P. boydii*), Actinomyces, Nocardia, а также бактерии, простейшие и вирусы.

**Фармакокинетика**

Практически не всасывается в ЖКТ и при местном применении. Амфотерицин В при в/в введении распределяется во многие органы и ткани (легкие, печень, почки, надпочечники, мышцы и др.), плевральную, перитонеальную, синовиальную и внутриглазную жидкость.

Амфотерицин В практически не проходит через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в минимальной концентрации, недостаточной для антифунгального действия. Поэтому внутривенное введение препарата с целью терапии грибковых поражений ЦНС практически неэффективно.

При внутривенном введении средних доз достаточная терапевтическая концентрация препарата в плазме сохраняется 6-8 ч, а затем в течение последующих 20 ч плавно снижается наполовину.

Период полувыведения при медленном капельном введении составляет 24-48 ч.

Амфотерицин В метаболизируется в печени и очень медленно экскретируется почками, 40% введенной дозы выводится в течение 7 дней.

В первые 24 ч после введения выводится только 5% введенной дозы, а за 7 дней - 20-40%, поэтому возможно кумулирование препарата и усиление побочных реакций.

Период полувыведения — 24–48 ч, но при длительном применении может увеличиваться до 2 нед за счет кумуляции в тканях.

При нарушении функции почек элиминация препарата еще больше задерживается. Поэтому прогнозировать фармакодинамику при многократном введении амфотерицина В без мониторинга его концентрации в плазме очень сложно, особенно у новорожденных и недоношенных детей.

**Нежелательные реакции.**

Амфотерицин В отличается высокой токсичностью.

На фоне применения даже обычных терапевтических доз у 50 - 80% больных отмечаются озноб, лихорадка, головная боль, тошнота, иногда рвота (особенно при первых инфузиях).

Возможны также мышечные боли, судороги, резкое снижение артериального давления, кишечные кровотечения, загрудинные боли.

*Реакции на в/в инфузию:* лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, гипотензия. Меры профилактики: одновременное использование нестероидных противовоспалительных средств (ацетилсалициловой кислоты) и H<sub>1</sub>-блокаторов (антигистаминных препаратов), которые назначают до, через 3 ч после начала и в конце введения. Если такая терапия неэффективна, то в начале каждого введения в инфузионную систему вводят гидрокортизон или преднизолон.

*Местные реакции:* боль в месте инфузии, флебит, тромбоз флебита. Меры профилактики: введение гепарина.

*Нефротоксичность:* понижение диуреза или полиурия. Возможно развитие интерстициального нефрита, тубулярного ацидоза, повышение уровня мочевины, остаточного азота, креатинина в сыворотке крови.

Меры контроля: мониторинг клинического анализа мочи, определение уровня креатинина в сыворотке крови через день во время увеличения дозы, а затем не реже двух раз в неделю.

Нефротоксичность можно в какой-то степени уменьшить или даже предотвратить путем дотации натрия.

Меры профилактики: гидратация, исключение других нефротоксичных ЛС.

*Гепатотоксичность.* Характеризуется транзиторным повышением активности трансаминаз и щелочной фосфатазы. Меры контроля: клинический и лабораторный (активность трансаминаз) мониторинг.

*Нарушения электролитного баланса:* гипокалиемия, гипомагниемия. Меры контроля: определение концентрации электролитов сыворотки крови 2 раза в неделю.

*Гипокалиемия* может быть выраженной и приводить к нарушению функции миокарда с развитием аритмий и миокардиодистрофий, сопровождающихся соответствующими изменениями на ЭКГ.

*Гематологические реакции:* чаще всего анемия, реже лейкопения, тромбоцитопения. Меры контроля: клинический анализ крови с определением числа тромбоцитов 1 раз в неделю.

*ЖКТ:* боль в животе, анорексия, тошнота, рвота, диарея.

*Нервная система:* головная боль, головокружение, парезы, нарушение чувствительности, тремор, судороги.

*Аллергические реакции:* сыпь, зуд, бронхоспазм.

### **Показания к применению.**

В связи с высокой токсичностью назначать амфотерицин В следует только по строгим показаниям, в тех случаях, когда другие противогрибковые препараты неэффективны. Амфотерицин В применяется внутривенно и поэтому эффективен при системных поражениях.

- Тяжелые формы системных микозов (в/в):
- Инвазивный кандидоз,
- Инвазивный аспергиллез,
- Криптококкоз, криптококковый менингит (тяжелой и средней тяжести),
- Споротрихоз,
- Мукормикоз,
- Трихоспороз,
- Фузариоз,
- Феогифомикоз,
- Эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз).
- Кандидоз кожи и слизистых оболочек (местно).

Лечение проводится под постоянным (не реже 1 раза в 5-10 дней) контролем функции печени и почек, уровня калия и магния в сыворотке крови и общего анализа крови.

При лечении амфотерицином В надо помнить, что препарат может усиливать эффект сердечных гликозидов (особенно на фоне гипокалиемии) и курареподобных миорелаксантов.

#### **Противопоказания**

- Аллергические реакции на препараты группы полиенов.
- Нарушения функции печени.
- Нарушения функции почек.
- Сахарный диабет.

Все противопоказания относительны, поскольку амфотерицин В практически всегда применяется по жизненным показаниям.

#### **Предупреждения**

*Беременность.* Амфотерицин В проходит через плаценту. Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности полиенов у человека не проводились. Однако в многочисленных сообщениях о применении амфотерицина В на всех стадиях беременности неблагоприятного влияния на плод не зарегистрировано. Рекомендуется применять с осторожностью. Категория FDA В. В сообщениях о применении *амфотерицина В* на всех стадиях беременности неблагоприятного влияния на плод не зарегистрировано.

*Кормление грудью.* Данные о проникновении полиенов в грудное молоко отсутствуют. Неблагоприятных эффектов у детей, находящихся на грудном вскармливании, не отмечено. Рекомендуется применять с осторожностью.

*Педиатрия.* Никаких серьезных специфических проблем, связанных с назначением полиенов детям, до настоящего времени не зарегистрировано.

*Гериатрия.* В связи с возможными изменениями функции почек у людей пожилого возраста возможно повышение риска нефротоксичности амфотерицина В.

*Нарушение функции почек.* Значительно возрастает риск нефротоксичности амфотерицина В, поэтому предпочтителен липосомальный амфотерицин В.

*Нарушение функции печени.* Возможен более высокий риск гепатотоксического действия амфотерицина В. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.

*Сахарный диабет.* Поскольку растворы амфотерицина В (стандартного и липосомального) для в/в инфузий готовятся на 5% растворе глюкозы, диабет является относительным противопоказанием. Необходимо сопоставлять возможную пользу от применения и потенциальный риск.

*Аллергия.* Данные о перекрестной аллергии ко всем полиенам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из полиенов другие препараты данной группы следует применять с осторожностью.

#### **Лекарственные взаимодействия**

При одновременном применении амфотерицина В с миелотоксичными препаратами (метотрексат, хлорамфеникол и др.) возрастает риск развития анемии и других нарушений кроветворения.

При сочетании амфотерицина В с нефротоксичными препаратами (аминогликозиды, циклоспорин и др.) увеличивается риск тяжелых нарушений функции почек.

При сочетании амфотерицина В с калийнесберегающими диуретиками (тиазидными, петлевыми) и глюкокортикоидами повышается риск развития гипокалиемии, гипомагниемии.

Амфотерицин В, вызывая гипокалиемию и гипомагниемию, может повышать токсичность сердечных гликозидов.

Амфотерицин В (стандартный и липосомальный) несовместим с 0,9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты. При использовании систем для в/в введения, установленных для введения других ЛС, необходимо промыть систему 5% раствором глюкозы.

#### **Режим дозирования.**

**В/в. Взрослые и дети (с периода новорожденности):** тест-доза 1 мг в 20 мл 5% р-ра глюкозы в течение 1 часа; лечебная доза 0,3-1,5 мг/кг/сутки.

Препарат вводят внутривенно, для чего непосредственно перед применением содержимое флакона (50 000 ЕД амфотерицина В) растворяют в 10 мл стерильной воды для инъекций, затем раствор из флакона набирают в шприц и вливают в прилагаемый флакон, содержащий 450 мл стерильного 5% раствора глюкозы, получая концентрацию препарата 100 ЕД/мл.

Физиологический раствор применять не следует, поскольку он вызывает выпадение препарата в осадок.

Начальная доза амфотерицина В составляет 100 ЕД/кг, затем ее повышают на 50 - 100 ЕД/кг в сутки и доводят у новорожденных и детей раннего возраста в среднем до 250 - 500 ЕД/кг в сутки, а у более старших детей - до 500 - 1000 ЕД/кг в сутки. Методики увеличения суточной дозы амфотерицина представлены в таблицах 12.2 и 12.3.

Во избежание кумуляции препарат вводят 1 раз в 2-3 дня (2-3 раза в неделю), медленно, внутривенно капельно в течение 4-6 ч.

Длительность курса обычно составляет от 4 до 8 нед.

В связи с тем что амфотерицин В плохо проходит через гематоэнцефалический барьер, при поражениях ЦНС показано его интратекальное введение, однако при этом требуется особая осторожность в отношении дозировки и объема.

### Методика быстрого увеличения суточной дозы амфотерицина В

Таблица 12.2

Время от начала введения (ч)	Продолжительность инфузии (ч)	Доза (мг)	Объем раствора №1 (мл)	Объем раствора №2 (мл)
0	2	1	10	40
4	4	24	240	760
16	4	25	250	750
40	4	50	500	500

Затем введение амфотерицина В продолжается с 24-часовым интервалом; суточная доза обычно не превышает 1.0 мг/кг, хотя может быть повышена до 1.5 мг/кг

0	2	1	10	40
2	6	9	90	360
12	6	10	100	400
24	6	20	200	300
48	6	30	300	700
72	6	40	400	600
96	6	50	500	500

Затем введение амфотерицина В продолжается с 24-часовым интервалом; суточная доза обычно не превышает 1.0 мг/кг, хотя может быть повышена до 1.5 мг/кг

Раствор №1: амфотерицин В в концентрации 100 мг/л в 5% растворе глюкозы

Раствор №2: 5% раствор глюкозы

### Методика постепенного увеличения суточной дозы амфотерицина В\*

Таблица 12.3

Время от момента начала введения (ч)	Продолжительность инфузии (ч)	Доза (мг)	Объем раствора №1 (мл)	Объем раствора №2 (мл)
0	2	1	10	40
2	6	9	90	360
24	6	10	100	400
48	6	20	200	300
72	6	30	300	700
96	6	40	400	600
120	6	50	500	500

Затем введение амфотерицина В продолжают с 24-часовым интервалом; суточная доза обычно не превышает 1.0 мг/кг, хотя может быть повышена до 1.5 мг/кг

Раствор №1: амфотерицин В в концентрации 100 мг/л в 5% растворе глюкозы

Раствор №2: 5% раствор глюкозы

\* - данная методика применяется редко, при определенных обстоятельствах



Антибиотик можно вводить во время люмбальной, цистернальной или вентрикулярной пункции.

Доза составляет у новорожденных и детей раннего возраста 25-50 ЕД на одно введение, а у старших детей - от 100 до 1000 ЕД в зависимости от возраста и распространенности воспалительного процесса, при этом сначала набирают в шприц от 100 до 1000 ЕД амфотерицина В, во время пункции их разводят в 5-10 мл ликвора и вводят медленно в течение 2 мин.

**Местно.** Мазь наносят на пораженные участки кожи 1-2 раза в сутки.

**Формы выпуска.**

Порошок для инфузий 0,05 во флаконе. Мазь 3% в тубах по 15 и 30 мг.

### **Амфотерицин В липосомальный.**

Широкий антимикотический спектр амфотерицина В, с одной стороны, и многочисленные серьезные побочные реакции, с другой, заставили специалистов искать другие лекарственные формы препарата.

В 80-е годы проводились исследования амфотерицина В, заключенного в липидную оболочку, и было выявлено уменьшение на 30-50% частоты токсических проявлений без снижения его эффективности.

В последние годы появилось несколько коммерческих препаратов липидной формы амфотерицина В.

Они включают: липосомальный амбизом, амфоцил (коллоидная взвесь липидные пузырьки - амфотерицин В) и абельцет (амфотерицин В - липидный комплекс).

Все эти препараты различаются по размеру липосомных пузырьков, структуре, фармакокинетике, а возможно, и по клинической эффективности в отношении некоторых форм инвазивных микозов; о чем, судить в настоящее время не представляется возможным, поскольку лишь отдельные клиники обладают опытом использования нескольких таких препаратов.

Отличия от "стандартного" амфотерицина В:

- ✓ практически не проникает в ткань почек, поэтому имеет более низкую нефротоксичность (показан прежде всего пациентам с нарушением функции почек);
- ✓ реже вызывает лихорадку, озноб, гипотензию, анемию;
- ✓ не требуется введения тест-дозы

### **Липосомальный амфотерицин В (Амбизом Т)**

Наиболее известен у нас препарат **амбизом**, который представляет собой истинную липосомальную формулу.

**Спектр активности.**

Активен в отношении *Candida* spp. (среди *C.lusitaniae* часто встречаются устойчивые штаммы), *Aspergillus* spp. (*A.terreus* может быть устойчивым), *C.neoformans*, возбудители зигомикозов (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.), *Fusarium* spp., *Sporothrix schenckii*, возбудители эндемичных микозов (*B.dermatitidis*, *H.capsulatum*, *C.immitis*, *P.brasiliensis*) и некоторых других грибов.

### **Фармакокинетика.**

Создает более высокие пиковые концентрации в крови, чем стандартный.

Практически не проникает в ткань почек (поэтому менее нефротоксичен).

Обладает более выраженными кумулятивными свойствами. Период полувыведения в среднем составляет 4–6 дней, при длительном использовании возможно увеличение до 49 дней.

Липосомы - это цельные сферические везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде некоторых полярных липидов, таких как фосфолипиды и холестерин.

При гомогенизации в водном растворе фосфолипиды образуют единичные или множественные концентрические бислойные мембраны.

Наличие липофильных групп у амфотерицина В позволяет этому соединению встраиваться в липидный бислой липосом.

Диаметр липосом в амбизоме составляет 60 нм.

Находясь в циркуляторном русле, препарат может оставаться интактным в течение длительного времени, что, вероятно, объясняет его меньшую токсичность по сравнению с чистым амфотерицином В.

Препарат распределяется в виде интактных липосом в тканях, в которых имеются очаги грибковой инфекции. При этом липосомы связываются с внешней поверхностью клеточной стенки гриба, а затем происходит высвобождение активного компонента. Считается, что после высвобождения амфотерицин В переносится к богатой эргостеролами мембране клетки гриба.

Взаимодействие с клетками грибов происходит как вне, так и внутри макрофагов, что очень важно, поскольку грибы относятся к внутриклеточным инфекциям и могут персистировать в макрофагах. В отличие от амфотерицина В, амбизом характеризуется меньшим объемом распределения, меньшей величиной почечного клиренса (поскольку липосомы слишком велики, чтобы выводиться из сосудистого русла в процессе гломерулярной фильтрации).

### **Показания.**

Тяжелые формы системных микозов (инвазивный кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, споротрихоз, зигомикоз, трихоспороз, фузариоз, феогифомикоз, эндемичные микозы (бластомикоз, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, пенициллиоз) у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на в/в инфузию.

Его рекомендуют и для профилактики инвазивных микозов у онкологических больных, а также при пересадке паренхиматозных органов и костного мозга.

### **Режим дозирования.**

#### **В/в. Взрослые и дети (с периода новорожденности).**

Вводится путём внутривенной инфузии в течение 2 часов. Инфузионный раствор следует готовить только на 5% глюкозе.

Время инфузии может быть уменьшено до 30 мин при хорошей переносимости препарата.

Специальных рекомендаций по дозировке препарата в раннем возрасте нет и амбизом назначают в дозах, сопоставимых с дозами для взрослых, из расчета на 1 кг массы тела.

Доза препарата рассчитывается на кг массы тела в зависимости от вида микоза (от 1 до 5 мг/кг в сутки). Старшим детям и взрослым препарат назначают ежедневно из расчета 1-3 мг на 1 кг массы тела в зависимости от тяжести заболевания.

Средний курс составляет 2-4 нед, но при необходимости может быть продлен.

Терапию амбизомом, как и амфотерицином В, следует проводить при постоянном (не реже 1 раза в неделю) контроле функции почек, печени, гемопоза и ионного состава крови. Особенно осторожно амбизом применяют в сочетании с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие. Лечение больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, проводят только после окончания гемодиализа. При назначении препарата больным сахарным диабетом следует помнить, что каждый флакон амбизома содержит 900 мг сахарозы.

#### **Побочные эффекты**

По сравнению со стандартным препаратом реже вызывает анемию, лихорадку, озноб, гипотензию, менее нефротоксичен.

Из побочных реакций отмечают тошнота, рвота, умеренные головные боли, а также нарушение функции почек, повышение активности печеночных ферментов и гипокалиемия. Ни в одном случае применения амбизома не зарегистрировано развитие флебитов.

Данных о мутагенном, канцерогенном эффектах липосомального амфотерицина В недостаточно.

*Беременность.* В исследованиях на животных не было показано тератогенного эффекта липосомального амфотерицина В.

Препарат может применяться у беременных женщин (класс В).

*Кормление грудью.* С осторожностью следует применять у кормящих матерей.

*Педиатрия.* Применяется у детей без ограничения возраста.

*Герiatrics.* Используется с осторожностью у лиц старше 65 лет.

#### **Противопоказания**

Тяжелые формы системных микозов (см. амфотерицин В) у пациентов с почечной недостаточностью, при неэффективности стандартного препарата, при его нефротоксичности или некупируемых премедикацией выраженных реакциях на в/в инфузию.

#### **Форма выпуска:**

порошок для инфузий 0,05 во флаконе. Растворить в 12 мл стерильной воды для инъекций для получения концентрации препарата 4 мг/мл (может храниться до 24 часов при температуре 2-8<sup>0</sup>С перед растворением в 5% глюкозе). Растворить в 1-19 частях 5% глюкозы для получения 0,2-2,0% концентрации суспензии. Профильтровать суспензию перед в/в введением.

### **Коллоидная дисперсия амфотерицина В (АмфоцилТ, АмфотекТ)**

Амфоцил представляет собой коллоидную взвесь амфотерицина В, состоящую из эквимольных количеств антибиотика и сульфата холестерина.

Частицы размером 122 нм имеют дископодобную форму. При внутривенном введении препарат быстро захватывается клетками печени.

В настоящее время в мире не накоплено достаточно клинических данных для оценки эффективности этого препарата, хотя есть сообщения о положительных результатах его использования при аспергиллезе легких у взрослых.

Авторы указывают также, что при назначении амфоцила реже отмечается нефротоксическое действие, чем при использовании амбизома, а эффективность и спектр активности обоих одинакова.

#### **Фармакокинетика**

- ✓ После введения 1 мг/кг концентрация препарата в сыворотке крови составляет 2 мг/л;
- ✓ быстрое проникновение препарата в ткани;
- ✓ наиболее высокое содержание препарата в печени и селезенке;
- ✓ содержание препарата в почках низкое по сравнению с обычным амфотерицином В.

#### **Показания**

- Тяжелые грибковые инфекции, резистентные к обычному амфотерицину,
- Больные с выраженными побочными эффектами обычного амфотерицина,
- Больные, которым обычный амфотерицин В противопоказан в связи с почечной недостаточностью.

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к амфотерицину В или другим компонентам амфоцила Т.

#### **Особые указания**

- ✓ при проведении гемодиализа препарат вводится после завершения каждой процедуры детоксикации;
- ✓ мониторинг показателей функции почек, особенно при одновременном применении нефротоксичных препаратов;
- ✓ мониторинг показателей водно-электролитного баланса (калий, магний).

#### **Побочные эффекты:**

- Лихорадка, озноб.
- Есть сообщения о возможности развития анафилактических реакций, в том числе гипотензии, тахикардии, бронхоспазма, одышки, гипоксии и гипервентиляции. При развитии выраженных анафилактических реакций необходимо прекратить применение амфоцилаТ. Острые реакции успешно купируются уменьшением скорости введения препарата своевременным применением антигистаминных средств и глюкокортикостероидов.
- Гипоксия у большинства пациентов.

➤ Нефротоксичность (при использовании других нефротоксичных препаратов).

### **Лекарственные взаимодействия**

те же, что у обычного амфотерицина В.

### **Дозировка**

Начальная доза - 1 мг/кг в день с последующим повышением до 3-4 мг/кг в день (возможно до 6 мг/кг в день).

Скорость введения - 1 мг/кг в час. Скорость введения может быть уменьшена при развитии острых трансфузионных реакций или большом объеме инфузии.

Средняя продолжительность применения - 16 дней.

Возможно достижение высокой кумулятивной дозы (до 30 г) без существенной токсичности.

Суточная доза (мг/кг) одинакова для детей и взрослых.

### **Форма выпуска**

Порошок для инъекций во флаконах по 50, 100 мг. Растворить в 10 или 20 мл стерильной воды для инъекций для получения концентрации препарата 5 мг/мл (может храниться до 24 часов при температуре 2-8<sup>0</sup>С перед растворением в 5% глюкозе). Растворить в 5% глюкозе для получения 0,625% концентрации суспензии (может храниться до 24 часов при температуре 2-8<sup>0</sup>С до применения).

### **Липидный комплекс амфотерицина В (Абелцет Т)**

Абельцет - липидный комплекс амфотерицина В - представляет собой сочетание амфотерицина В с двумя липидами (димиристоилфосфатидилхолином и димиристоилфосфатидилглицеролом) с соотношением лекарственного вещества и липидов 1:1.

Объем клинических испытаний этого препарата на настоящий момент невелик, но его используют у взрослых при тяжелых кандидозах, аспергиллезе, криптококкозе и других тяжелых грибковых заболеваниях. Окончательные выводы об эффективности препарата делать еще рано.

### **Фармакокинетика**

Концентрация в сыворотке крови ниже, чем обычного амфотерицина В в связи с быстрым проникновением препарата в ткани.

После введения 5 мг/кг максимальная концентрация препарата в сыворотке крови составляет 1-2 мг/л. Распределение препарата в тканях человека детально не изучено (таб. 12.4).

### **Показания**

Первичная терапия доказанного системного кандидоза.

Тяжелые микотические инфекции, резистентные к обычному амфотерицину В. Больные с выраженными побочными эффектами обычного амфотерицина В. Больные, которым обычный амфотерицин В противопоказан в связи с почечной недостаточностью.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к амфотерицину В или другим компонентам абелцета Т.

### **Побочные эффекты**

- Известны случаи развития анафилактических реакций.
- В редких случаях возникновение гипертензии, бронхоспазма, аритмии и шока.
- При возникновении выраженной дыхательной недостаточности введение препарата должно быть немедленно прекращено.
- Транзиторная лихорадка, озноб через 1-2 часа после начала введения.
- Гиперкреатининемия, азотемия и гипокалиемия.

### **Лекарственные взаимодействия**

До сих пор не выявлено, но возможно усиление побочных эффектов нефротоксичных препаратов.

Усиленная миелотоксичность и нефротоксичность при назначении одновременно с зидовудином.

### **Дозировка**

Обычная доза - 5 мг/кг в день (таб. 12.5). Скорость введения - 2 часа. Продолжительность применения не менее 14 дней. Возможно достижение кумулятивной дозы до 73 г без существенной токсичности.

### **Форма выпуска**

Порошок для инъекций во флаконах по 100 мг. Растворить в 5% глюкозе для получения концентрации суспензии 1 мг/мл.

Приготовленная суспензия может храниться до 24 часов при температуре 2-8<sup>0</sup>С перед применением.

Таблица 12.4

### **Фармакокинетика Амбизома Г, Амфоцила Г (АмфотекаГ) и Абелсета Г по сравнению с обычным амфотерицином В**

Препарат	Максимальная концентрация	Объем распределения	Клиренс	Площадь под кривой
АмбизомГ	повышена	снижен	снижен	повышена
АмфоцилГ (АмфотекГ)	снижена	повышен	сходный	снижена
АбелсетГ	снижена	сходный	повышен	снижена

Таблица 12.5

### **Характеристика липид-ассоциированных форм амфотерицина В**

Препарат	Форма	Содержание Амф-В (%)	Дозировка (мг/кг), сутки
Липидный комплекс Амф-В	Ленточная	33	До 5
Коллоидная дисперсия Амф-В	Диски	50	До 7
Липосомальная форма Амф-В	Шарики	10	До 5

### **Амфоглюкамин**

Он представляет собой водорастворимый препарат амфотерицина В, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и предназначен для применения внутрь.

**По спектру действия** он соответствует амфотерицину В.

**Применение.**

- кандидоз желудочно-кишечного тракта;
- кандидоносительство;
- висцеральный кандидоз;
- кокцидиоидоз;
- криптококкоз;
- гистоплазмоз;
- хромомикоз;
- бластомикоз;
- плесневые микозы.

**Побочные реакции.**

Побочные реакции при использовании амфоглюкамина аналогичны таковым при применении амфотерицина В, но выражены в меньшей степени (чаще отмечается нефротоксичность).

**Противопоказания.**

При индивидуальной непереносимости и заболеваниях почек с выраженным нарушением их функции.

Меры предосторожности *при* лечении амфоглюкамином те же, что и при назначении амфотерицина В.

**Режим дозирования.**

Препарат назначают 2 раза в сутки после еды.

Разовые дозы для детей составляют:

- до 2 лет - 25 000 ЕД (1/4 таблетки),
- от 2 до 6 лет - 100 000 ЕД (1 таблетка),
- от 6 до 9 лет - 150 000 ЕД,
- от 9 до 14 лет - 200 000 ЕД,
- старше 14 лет - от 200 000 до 500 000 ЕД.

Продолжительность курса от 10 - 14 дней до 3 - 4 нед в зависимости от тяжести заболевания.

При необходимости и отсутствии побочных реакций после 5-7-дневного перерыва возможно назначение повторных курсов той же продолжительности.

**Натамицин.**

**Спектр действия.**

Этот препарат оказывает фунгицидное действие на большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно *Candida albicans*, дерматофиты к нему менее чувствительны.

Натамицин практически не абсорбируется и, следовательно, оказывает лишь местное антимикотическое действие.

**Показания.**

Внутрь при орофарингеальном кандидозе, поверхностном кандидозе пищевода, неинвазивном кандидозе кишечника.

Таблетки для приема внутрь покрыты оболочкой, которая защищает препарат от воздействия желудочного сока и позволяет растворяться только в кишечнике.

Не исключена возможность его назначения в виде части таблетки детям раннего возраста, поскольку у них снижена кислотность желудочного сока, благодаря чему инактивация натамицина в желудке будет незначительной.

В зависимости от возраста назначают по 1 таблетке 2 - 4 раза в день. Курс лечения составляет в среднем 1 нед.

При заболеваниях, сопровождающихся повышением кислотности желудочного сока, активность препарата может снижаться.

**Побочные реакции** при применении натамицина редки и немногочисленны, в основном это тошнота и диарея в первые дни лечения.

Эти симптомы исчезают самостоятельно на фоне терапии.

*Беременность.* Применять с осторожностью. Нет данных о повреждающем действии на плод. Категория FDA отсутствует.

*Кормление грудью.* С осторожностью. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка.

*Педиатрия.* При лечении кандидоза полости рта у детей до 5 лет предпочтительно использовать суспензию натамицина.

#### **Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

#### **Дозировка.**

##### *Взрослые*

Внутрь - по 0,1 г каждые 6 ч. При оральном кандидозе - обрабатывать пораженные участки 1-2 мл суспензии 4-6 раз в день. При вульвовагините - по 1 вагинальной свече на ночь.

##### *Дети*

Внутрь - по 0,1 г каждые 12 ч. При оральном кандидозе - 0,5 мл суспензии для обработки слизистой.

#### **Формы выпуска.**

Таблетки по 0,1 г; вагинальные свечи по 0,1 г; крем, 2%; суспензия, 2,5%; глазная мазь, 1%; глазная суспензия, 5%.

Входит в состав комбинированного препарата "Пимафукорт". Мазь и крем содержат: натамицин 10 мг, неомицин 3,5 мг, гидрокортизон-17-бутират 10 мг; лосьон - натамицин 10 мг, неомицин 1,75 мг, гидрокортизон-17-бутират 5 мг. Применяются при дерматозах бактериально-грибковой этиологии.

#### **Нистатин**

In vitro оказывает фунгистатическое, а в высоких концентрациях - и фунгицидное действие.

#### **Спектр активности.**

Он активен в отношении многих патогенных и сапрофитных грибов, но максимально эффективен при кандидозах.

#### **Фармакокинетика.**



Препарат нерастворим в воде и плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его биодоступность составляет всего 3-5%. Фунгистатических концентраций в сыворотке крови препарат достигает лишь при оральном применении в очень больших дозах.

Выводится из организма почти целиком с фекалиями в неизменном виде.

#### **Показания.**

При приеме внутрь нистатин оказывает местное действие, ограниченное ротовой полостью и желудочно-кишечным трактом, поэтому его применяют для лечения и профилактики кандидоза только этой локализации.

#### **Побочные эффекты.**

Нистатин малотоксичен, в случае *системного применения*, редко при повышенной чувствительности возможны тошнота, рвота, учащение стула, озноб, повышение температуры тела. Аллергические реакции.

*При местном применении.*

Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

**Беременность.** Применять с осторожностью. Нет данных о повреждающем действии на плод. Категория FDA А.

**Кормление грудью.** С осторожностью. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка.

#### **Противопоказания.**

Аллергические реакции на полиены.

#### **Режим дозирования.**

*Взрослые*

Внутрь - 0,5-1 млн ЕД каждые 6 ч независимо от еды. При кандидозе полости рта и пищевода - рассасывать таблетки каждые 6-8 ч после еды. При кандидозном вульвовагините - по 1-2 вагинальных таблетки на ночь.

Средняя продолжительность лечения составляет 10 - 14 дней.

*Дети* в возрасте:

до 1 года составляет 100 000 - 125 000 ЕД (75 000-100 000 ЕД/кг),

от 1 года до 3 лет - 250 000 ЕД,

старше 3 лет - 1 000 000 - 1 500 000 ЕД.

#### **Формы выпуска.**

Таблетки, покрытые оболочкой и содержащих 250 000 и 500 000 ЕД препарата. Назначается внутрь 3-4 раза в день.

Таблетки вагинальные 100 тыс. ЕД.

Мазь 100 тыс. ЕД/г.

В настоящее время нистатин может применяться для лечения и профилактики кандидоза только желудочно-кишечного тракта, причем преимущественно в поликлинических условиях, поскольку исследования последних лет выявили низкую чувствительность госпитальных штаммов грибов рода *Candida* к этому препарату и его эффективность, не превышает 70-75%.

### **Липосомальная форма нистатина (Ниотран, Nyotran - производство Aronex).**

Главное достоинство ниотрана - активность против всех дрожжей, которые резистентны *in vitro* к флуконазолу, итраконазолу и липид-ассоциированным комплексам Амфотерицину-В.

Данная форма показала в эксперименте высокую активность при инвазивном кандидозе и аспергиллезе.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) *in vitro* составляет 1 мкг/мл. Терапевтические концентрации в крови были получены уже после однократного вливания липосомального нистатина в дозе 2 мг/кг.

Эффективная доза составляла от 2 до 8 мг/кг.

Выпускают во флаконах по 50 мг (в 50 мл) и 100 мг (в 100 мл), скорость вливания - 2 мл/мин.

### **Леворин**

#### **Спектр активности.**

Активен в отношении дрожжеподобных грибов (в частности, рода *Candida*) и некоторых простейших (*Trichomonas vaginalis*).

#### **Фармакокинетика.**

Препарат практически нерастворим в воде и так же, как нистатин, обладает низкой биодоступностью при энтеральном применении.

#### **Показания**

- ✓ Кандидоз кожи, полости рта и глотки, кишечника.
- ✓ Кандидозный вульвовагинит.
- ✓ Профилактическое применение не эффективно!

#### **Побочные эффекты.**

*При системном применении.*

*ЖКТ:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея. При их появлении следует назначить противогистаминные препараты, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, а при выраженных побочных явлениях временно отменить препарат.

*Аллергические реакции:* сыпь, зуд, синдром Стивенса–Джонсона (редко).

*При местном применении.* Раздражение кожи и слизистых оболочек, сопровождающееся ощущением жжения.

#### **Беременность.**

Леворин в условиях эксперимента проявлял слабые тератогенные свойства, в связи с чем его не следует использовать в I триместре беременности.

**Кормление грудью.** С осторожностью. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка.

#### **Противопоказания.**

При заболеваниях печени, острых желудочно-кишечных заболеваниях негрибковой этиологии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

При использовании леворина следует регулярно контролировать функцию печени.

#### **Режим дозирования.**

### *Взрослые*

Внутрь - по 500 тыс ЕД каждые 8 ч. При кандидозе полости рта и пищевода - рассасывать таблетки каждые 8-12 ч после еды. Препарат назначают внутрь в виде таблеток и капсул 3 - 4 раза в сутки.

### *Дети*

Внутрь - до 6 лет: по 20-25 тыс ЕД/кг каждые 8-12 ч, старше 6 лет: 250 тыс ЕД каждые 8-12 ч. Защечно - 3-10 лет: 1/4 таблетки каждые 8 ч, 10-15 лет: 1/2 таблетки каждые 8 ч.

Средняя продолжительность терапии составляет 10 - 12 дней, но при необходимости курс можно продолжить после 5 - 7-дневного перерыва.

### **Формы выпуска.**

- ✓ Таблетки 500 тыс. ЕД.
- ✓ Таблетки защечные 500 тыс. ЕД
- ✓ Таблетки вагинальные 250 тыс. ЕД.
- ✓ Мазь 500 тыс. ЕД/г.

### **Производные пиримидина.**

#### **5-фторцитозин** (флуцитозин, анкотил).

Синтетический аналог цитозина был направленно синтезирован в 1957 году для лечения лейкемии, однако в связи с отсутствием цитотоксичности его не использовали для этих целей.

Антифунгальная активность 5-фторцитозина была открыта позднее и впервые доказана в 1963 г. на экспериментальных моделях кандидоза.

Флуцитозин является фторированным пиримидином.

#### **Механизм действия.**

5-фторцитозин подавляет пиримидиновый метаболизм, необходимый для синтеза РНК и белка грибных клеток.

Клетки чувствительных возбудителей поглощают флуцитозин и дезаминируют его посредством специфической цитозидезаминазы в 5-фторурацил, который ингибирует тимидилсинтазу. В результате этого нарушается синтез нуклеиновых кислот и РНК в клетках грибов. Таким образом, препарат дает фунгистатический эффект.

#### **Спектр действия**

Спектр действия препарата узкий и ограничивается дрожжеподобными грибами (рода *Candida*), *Cryptococcus neoformans*, а также возбудителями хромобластомикоза.

При микозах флуцитозин в качестве монотерапии проявляет невысокую эффективность, происходит быстрое формирование устойчивых форм *Candida* и *Cryptococcus*, поэтому препарат часто назначают в сочетании с другими противогрибковыми средствами (амфотерицином В или флуконазолом).

Однако при хромомикозе флуцитозин является единственно эффективным препаратом.

#### **Фармакокинетика.**

Флуцитозин выпускается в двух лекарственных формах - для внутривенного и энтерального применения, что свидетельствует о его хорошей биодоступности.

В отличие от полиеновых антибиотиков довольно легко проникает через гематоэнцефалический барьер, и его концентрации в спинномозговой жидкости составляют около 75% от концентраций в плазме, что свидетельствует о возможности использования препарата при грибковом поражении ЦНС.

Препарат выводится с мочой исключительно в неизмененном виде, причем при нормальной функции почек его концентрация в моче всегда немного выше, чем в плазме.

Период полувыведения составляет приблизительно 6 ч.

#### **Показания к применению.**

Флуцитозин назначают при кандидозе, криптококкозе, хромобластомикозе, а также при аспергиллезе, но только в комбинации с амфотерицином В.

#### **Побочные эффекты.**

*Желудочно-кишечные дисфункции* в виде тошноты, срыгиваний, однократной рвоты, реже - диареи.

*Гепатотоксичность* может проявиться повышением активности трансаминаз в сыворотке крови.

*Со стороны почек* отмечается главным образом нарушение азотовыделительной функции с нарастанием уровня мочевины и креатинина, но может иметь место и протеинурия, что, видимо, обусловлено интерстициальным поражением почек.

Одним из серьезных побочных эффектов, возникающих при лечении флуцитозином, является *миелотоксичность*. При этом развивается угнетение костного мозга с лейкопенией и тромбоцитопенией. Таким образом, при лечении этим препаратом следует контролировать гемограмму, активность трансаминаз, уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови регулярно 1 раз в 7 - 10 дней.

#### **Противопоказания.**

Аллергические реакции.

#### **Предупреждения.**

*Беременность.* Обладает тератогенным действием. Запрещено.

*Кормление грудью.* Нет данных о его содержании в молоке человека. Запрещено.

*Педиатрия.* Систематизированных данных об эффективности и безопасности препарата у пациентов моложе 18 лет нет. Только по жизненным показаниям.

*Гериатрия.* Особенности в отношении эффективности и безопасности у пожилых людей не отмечено.

Поскольку флуцитозин выводится с мочой, у больных с нарушением функции почек следует увеличить интервал между введениями препарата или уменьшить его дозу.

Лучший терапевтический эффект можно получить при одновременном назначении флуцитозина и амфотерицина В, поскольку они проявляют синер-

гидное действие, однако при этом не исключено и потенцирование побочных эффектов обоих препаратов.

В случае возникновения побочных реакций применяют гидрокортизон или уменьшают обычную терапевтическую дозу препаратов. Инфузионные растворы флуцитозина и амфотерицина В несовместимы и их надо вводить раздельно.

При одновременном применении флуцитозина и цитотоксических иммунодепрессантов значительно возрастает риск развития лейкопении и тромбоцитопении, что требует более тщательного контроля за показателями периферической крови.

### **Режим дозирования**

Дозировка препарата при внутривенном и пероральном введении составляет 100-150 мг/кг в сутки.

Внутрь флуцитозин применяют 4 раза с интервалом с интервалом 6 ч, а внутривенно - однократно, медленно, в течение 40-60 мин.

При тяжелых формах заболевания лечение обычно начинают с внутривенного введения препарата, которое продолжается 10 - 14 дней, а затем переходят на прием внутрь.

При нетяжелых формах терапию сразу можно начинать энтерально. Общая длительность курса обычно составляет 2-4 нед, но при необходимости может быть увеличена до 6 нед и более.

### **Азолы**

Азолы являются наиболее представительной группой синтетических антимикотиков, включающей ЛС для системного (кетоконазол, флуконазол, итраконазол) и местного (бифоназол, изоконазол, клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол, бутконазол) применения. Следует отметить, что первый из предложенных «системных» азолов — кетоконазол — после введения в клиническую практику итраконазола свое значение практически утратил ввиду высокой токсичности и в последнее время чаще используется местно.

#### **Азолы подразделяются на 2 группы:**

- Имидазолы (кетоконазол, миконазол, клотримазол и др.)
- Триазолы

1 поколение (флуконазол, итраконазол)

2 поколение (вориконазол, равуконазол, позаконазол)

### **Механизм действия**

Азолы обладают преимущественно фунгистатическим эффектом, который связан с ингибированием цитохром Р-450-зависимой С-14 $\alpha$ -деметилазы, катализирующей превращение ланостерола в эргостерол — основной структурный компонент грибковой мембраны. Это ведет к истощению эргостерола в мембране грибной клетки и ее гибели.

Активность *in vitro* у азолов варьирует и не всегда может совпадать с клинической активностью.

Местные препараты при создании высоких локальных концентраций в отношении ряда грибов могут действовать фунгицидно.

### Спектр активности

Азолы обладают широким спектром противогрибковой активности.

Кетоконазол по спектру близок к амфотерицину В. В отличие от последнего действует на дерматофиты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.) и *Pseudoallescheria boydii*, но не действует на аспергиллы и мукор (таб. 11.6).

К итраконазолу чувствительны основные возбудители кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.lusitaniae* и др.), *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *C.neoformans*, дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *S.schenckii*, *P.boydii*, *H.capsulatum*, *B.dermatitidis*, *C.immitis*, *P.brasiliensis* и некоторые другие грибы. Резистентность часто встречается у *C.glabrata* и *C.krusei* (таб. 11.6).

Флуконазол наиболее активен в отношении трех разновидностей возбудителей кандидоза (*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*), криптококка и кокцидиоиды, а также дерматомицетов. К нему несколько менее чувствительны бластомицеты, гистоплазмы, паракокцидиоид и споротрикс. Не действует на аспергиллы. Имеет меньший спектр активности по сравнению с амфотерицином В, итраконазолом и кетоконазолом (таб. 12.6).

Таблица 12.6

**Спектр противогрибкового действия азолов**

Возбудитель	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Candida albicans</i>	++	+++	++++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++
<i>C. krusei</i>	+	++	0
<i>C. glabrata</i>	+	++	0
<i>C. parapsilosis</i>	++	+++	++++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	++	+++
<i>Aspergillus</i> spp.	0	+++	0
<i>Fusarium</i> spp.	0	<	<
<i>Pseudallescheria boydii</i>	+	+++	++
Класс <i>Zygomycetes</i>	0	0	0
Возб. феогифомикозов	+	+++	0
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	++++	+++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+++	+++
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	++++	++
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	+++	++++	++

## Фармакокинетика

Кетоконазол, флуконазол и итраконазол хорошо всасываются в ЖКТ. При этом для всасывания кетоконазола и итраконазола необходим достаточный уровень кислотности в желудке, поскольку, реагируя с соляной кислотой, они превращаются в хорошо растворимые гидрохлориды. Биодоступность итраконазола, назначаемого в виде капсул, выше при приеме с пищей, а в виде раствора — натошак. Пиковые концентрации в крови флуконазола достигаются через 1–2 ч, кетоконазола и итраконазола – через 2–4 ч. (таб. 12.7).

Для флуконазола характерна низкая степень связывания с белками плазмы (11%), в то время как кетоконазол и итраконазол связываются с белками почти на 99%.

Флуконазол и кетоконазол относительно равномерно распределяются в организме, создавая высокие концентрации в различных органах, тканях и секретах. Флуконазол проникает через ГЭБ и гематоофтальмический барьер. Уровни флуконазола в СМЖ у пациентов с грибковым менингитом составляют 52–85% концентрации в плазме крови. Кетоконазол плохо проходит через ГЭБ и создает очень низкие концентрации в СМЖ.

Итраконазол, будучи высоко липофильным, распределяется преимущественно в органы и ткани с высоким содержанием жира: печень, почки, большой сальник. Способен накапливаться в тканях, которые особо предрасположены к грибковому поражению, таких как кожа (включая эпидермис), ногтевые пластинки, легочная ткань, гениталии, где его концентрации почти в 7 раз выше, чем в плазме. В воспалительных экссудатах уровни итраконазола в 3,5 раза превышают плазменные. В то же время, в «водные» среды — слюну, внутриглазную жидкость, СМЖ — итраконазол практически не проникает.

Таблица 12.7

### Сравнительная фармакокинетика азолов

Параметры	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол	Вориконозол
Введение	Per os	Per os	Per os/вв	Per os/вв
Влияния на абсорбцию при приеме per os:				
-кислотность	+++	++	0	Принимают натошак
-жирная пища	+	+++	0	
Биодоступность, %	75	>70	>80	>80
Связь с белками, %	99	99	11	60
Макс. конц. после приема 200 мг (мкг/мл)	3-5	1,0	10	1-2,5
Метаболизм и экскреция	печень	печень	почки	печень
Период полувыведения	1-4	21-37	27-37	6-24
Активное вещество в моче	2-4	<1	80	5
Проникновение в СМЖ, %	<10	<1	50-90	50

Кетоконазол и итраконазол метаболизируются в печени, экскретируются преимущественно ЖКТ. Итраконазол частично выделяется с секретом сальных и потовых желез кожи. Флуконазол лишь частично метаболизируется, выводится почками преимущественно в неизменном виде. Период полувыведения кетоконазола — 6–10 ч, итраконазола — 20–45 ч, при почечной недостаточности не изменяется. Период полувыведения флуконазола — 30 ч, при почечной недостаточности может возрасти до 3–4 сут. (таб. 12.7).

Итраконазол не удаляется из организма при гемодиализе, концентрация флуконазола в плазме при проведении этой процедуры уменьшается в 2 раза.

Азолы для местного применения создают высокие и достаточно стабильные концентрации в эпидермисе и нижележащих пораженных слоях кожи, причем создаваемые концентрации превосходят МПК для основных грибов, вызывающих микозы кожи. Наиболее длительно сохраняющиеся концентрации характерны для бифоназола, период полувыведения которого из кожи составляет 19–32 ч (в зависимости от ее плотности). Системная абсорбция через кожу минимальна и не имеет клинического значения. При интравагинальном применении абсорбция может составлять 3–10%.

#### **Нежелательные реакции.**

##### ***Общие для всех системных азолов.***

ЖКТ: боль 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 (чаще при использовании флуконазола).

Гематологические реакции: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Печень: повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха.

***Дополнительно для итраконазола.*** При применении в высоких дозах (более 0,4–0,6 г/сут) возможны:

Сердечно-сосудистая система: застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия.

Печень: гепатотоксические реакции (редко)

Метаболические нарушения: гипокалиемия, отеки.

Эндокринная система: нарушение выработки кортикостероидов.

##### ***Дополнительно для кетоконазола***

Печень: тяжелые гепатотоксические реакции, вплоть до развития гепатита. Гепатотоксичность препарата проявляется не только повышением активности печеночных трансаминаз, что наблюдается практически у каждого десятого пациента, но и высоким риском развития токсического гепатита, особенно при длительном лечении.

Токсический гепатит проявляется повышением температуры, вялостью, желтушным прокрашиванием кожи и склер, потемнением мочи и ахолией.

Одновременно наблюдается увеличение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови, появление желчных пигментов в моче и снижение содержания стеркобилина в кале.



Эндокринная система: нарушение выработки тестостерона и кортикостероидов, сопровождающееся у мужчин гинекомастией, олигоспермией, импотенцией, у женщин — нарушением менструального цикла.

Фотофобия, кожный зуд, артралгии, алоpecia и тромбоцитопения.

Нейротоксичность (головная боль, оглушенность, сонливость).

#### ***Дополнительно для флуконазола.***

Флуконазол хорошо переносится, при его использовании даже у недоношенных и доношенных новорожденных и детей раннего возраста не отмечено каких-либо серьезных нежелательных явлений.

По данным литературы, наиболее распространенный побочный эффект - тошнота - встречается не более чем в 3 - 3,5% случаев.

Еще реже отмечаются головная боль, сыпь, рвота, боль в животе и диарея.

При длительной терапии флуконазолом следует контролировать функцию печени и почек, по крайней мере, 1 раз в 2 - 4 нед.

#### **Противопоказания**

- ✓ Аллергическая реакция на препараты группы азолов.
- ✓ Беременность (системно).
- ✓ Кормление грудью (системно).
- ✓ Тяжелые нарушения функции печени (кетокконазол, итраконазол).
- ✓ Возраст до 2 лет (вориконазол), до 16 лет (итраконазол).

#### **Предупреждения**

*Аллергия.* Данные о перекрестной аллергии ко всем азолам отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из азолов другие препараты данной группы следует применять с осторожностью.

*Беременность.* Адекватных исследований безопасности азолов у людей не проводилось. Кетокконазол проходит через плаценту. Азолы (итраконазол, флуконазол, кетокконазол - системные, клотримазол, миконазол - местного применения) при системном применении нарушают синтез эстрогенов, эмбриотоксичны и тератогенны.

Интравагинальное применение не рекомендуется в I триместре, в других — не более 7 дней. При интравагинальном применении топических противогрибковых препаратов абсорбция равна 3-10 %. При наружном использовании следует соблюдать осторожность. Системная абсорбция через кожу минимальна и не имеет клинического значения.

Системное применение у беременных запрещено, за исключением тяжелых жизнеугрожающих инфекций. Категория FDA – C, вориконазола - D.

Системные противогрибковые средства запрещены к применению в любые сроки беременности.

Планируемая беременность возможна через шесть месяцев после отмены препаратов, эти сроки должны соблюдаться не только женщиной, но и потенциальным отцом, если ему назначались системные противогрибковые препараты.

*Кормление грудью.* Азолы проникают в грудное молоко, причем флуконазол создает в нем наиболее высокие концентрации, близкие к уровню в плазме крови. Системное применение азолов при кормлении грудью запрещено.

*Педиатрия.* Адекватные исследования безопасности вориконазола у детей до 2 лет и итраконазола у детей до 16 лет не проводились, поэтому их не рекомендуется использовать в этой возрастной группе. У детей риск гепатотоксичности кетоконазола выше, чем у взрослых.

*Гериатрия.* У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции почек возможно нарушение экскреции флуконазола, вследствие чего может потребоваться коррекция режима дозирования. Женщинам старше 50 лет не рекомендован кетоконазол.

*Нарушение функции почек.* У пациентов с почечной недостаточностью нарушается экскреция флуконазола, что может сопровождаться его кумуляцией и токсическими эффектами. Поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования флуконазола. Требуется периодический контроль клиренса креатинина.

*Нарушение функции печени.* В связи с тем, что итраконазол и кетоконазол метаболизируются в печени, у пациентов с нарушением ее функции возможна их кумуляция и развитие гепатотоксических эффектов. Поэтому кетоконазол и итраконазол таким пациентам противопоказаны. При использовании данных антимикотиков необходимо проводить регулярный клинический и лабораторный контроль (активность трансаминаз ежемесячно), особенно при назначении кетоконазола. Строгий контроль функции печени необходим также у людей, страдающих алкоголизмом, или получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на печень.

*Сердечная недостаточность.* Итраконазол может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности, поэтому он не должен использоваться для лечения микозов кожи и онихомикозов у пациентов с нарушением сердечной функции.

*Гипокалиемия.* При назначении итраконазола описаны случаи гипокалиемии, которая ассоциировалась с развитием желудочковой аритмии. Поэтому при его длительном использовании необходим мониторинг электролитного баланса.

Учитывая возможность эндокринных нарушений, терапию кетоконазолом следует начинать не ранее, чем через 2 нед после отмены глюкокортикоидов.

### **Лекарственные взаимодействия**

Антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H<sub>2</sub>-блокаторы и ингибиторы протонной помпы уменьшают биодоступность кетоконазола и итраконазола, так как понижают кислотность в желудке и нарушают превращение азолов в растворимые формы.

Диданозин (содержащий буферную среду, необходимую для повышения рН желудка и улучшения всасывания препарата) также уменьшает биодоступность кетоконазола и итраконазола.

Кетоконазол, итраконазол и, в меньшей степени, флуконазол являются ингибиторами цитохрома Р-450, поэтому могут нарушать метаболизм следующих ЛС в печени (таб. 12.8):

- ✓ пероральных антидиабетических (хлорпропамид, глипизид и др.), результатом может быть гипогликемия. Требуется строгий контроль глюкозы в крови с возможной коррекцией дозировки антидиабетических препаратов;
- ✓ не прямых антикоагулянтов группы кумарина (варфарин и др.), что может сопровождаться гипокоагуляцией и кровотечениями. Необходим лабораторный контроль показателей гемостаза;
- ✓ циклоспорина, дигоксина (кетоконазол и итраконазол), теофиллина (флуконазол), что может приводить к повышению их концентрации в крови и токсическим эффектам. Необходим клинический контроль, мониторинг концентраций препаратов с возможной коррекцией их дозировки. Существуют рекомендации об уменьшении дозы циклоспорина в 2 раза с момента сопутствующего назначения итраконазола;
- ✓ цизаприда, хинидина, пимозиды. Рост их концентрации в крови может сопровождаться удлинением интервала QT на ЭКГ с развитием тяжелых, потенциально фатальных желудочковых аритмий. Поэтому сочетания азолов с указанными препаратами недопустимы.

Таблица 12.8

### Лекарственные взаимодействия азолов

Препарат	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
<i>Увеличивают клиренс азолов</i>			
Рифампицин	++++	++++	++
Рифабутин		+++	+
Фенитоин	+++	+++	0
Изониазид	+++	0	0
<i>Повышается уровень лекарственных препаратов при совместном приеме с азолами.</i>			
Фенитоин	++	++	+
Карбамазепин	++	++	+
Варфарин	++	++	+
Циклоспорин	+++	+++	+
Сульфонилуреазы	+	+	+
Дигоксин	+	+	+
<i>Снижают уровень азолов</i>			
Кларитромицин			+

*Примечание:*

++++ - очень выраженное влияние на концентрацию препарата (сочетание неэффективно)

+++ - выраженное влияние (высокая вероятность побочных эффектов)

++ - существенное влияние (имеется вероятность побочных эффектов)

+ - слабое влияние (следует учитывать)

0 – взаимодействие отсутствует

Сочетание итраконазола с ловастатином или симвастатином сопровождается повышением их концентрации в крови и развитием рабдомиолиза. Во время лечения итраконазолом статины должны быть отменены.

Рифампицин и изониазид усиливают метаболизм азолов в печени и понижают их концентрации в плазме, что может являться причиной неудач при лечении. Поэтому азолы не рекомендуется применять в сочетании с рифампицином или изониазидом.

Карбамазепин уменьшает концентрацию итраконазола в крови, что может быть причиной неэффективности последнего.

Ингибиторы цитохрома Р-450 (циметидин, эритромицин, кларитромицин и др.) могут блокировать метаболизм кетоконазола и итраконазола и повышать их концентрации в крови. Одновременное применение эритромицина и итраконазола не рекомендуется в связи с возможным развитием кардиотоксичности последнего.

Кетоконазол нарушает метаболизм алкоголя и может вызывать дисульфирапоподобные реакции.

### **Информация для пациентов.**

Препараты азолов при приеме внутрь следует запивать достаточным количеством воды. Кетоконазол и капсулы итраконазола необходимо принимать во время или сразу после еды. При пониженной кислотности в желудке эти препараты рекомендуется принимать с напитками, имеющими кислую реакцию. Необходимо соблюдать интервалы не менее 2 ч между приемами указанных азолов и препаратов, понижающих кислотность (антациды, сукральфат, холиноблокаторы, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Во время лечения системными азолами нельзя принимать терфенадин, астемизол, цизаприд, пимозид, хинидин. При лечении итраконазолом — ловастатин и симвастатин.

Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Не использовать азолы системно при беременности и кормлении грудью. Интравагинальное применение азолов противопоказано в I триместре беременности, в других — не более 7 дней. При лечении системными азолами следует применять надежные методы контрацепции.

### **Особенности отдельных препаратов.**

#### **Имидазолы.**

Данная группа представлена препаратами для местного применения и кетоконазолом, который используется внутрь и местно. Между препаратами для местного применения (клотримазол, миконазол, оксиконазол, эконазол и др.) нет принципиальных различий.

#### **Клотримазол (Канестен).**

Обладает широким спектром противогрибковой активности, но основное значение имеет активность против кандид. Также проявляет эффективность в отношении дерматофитов (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.); *scopulariopsis brevicaulis*; аспергилл.

Используется местно.

### **Показания.**

- ✓ Дерматофитозы (трихофития, микроспория, эпидермофития).
- ✓ Онихомикозы.
- ✓ Кандидоз кожи и слизистых оболочек.
- ✓ Кандидозный вульвовагинит.

### **Нежелательные реакции.**

Может вызывать легкую эритему, жжение, зуд, сыпь.

**Беременность** – категория FDA – В.

### **Формы выпуска.**

Крем, 1%; раствор, 1%; вагинальные таблетки по 0,1 г.

Входит в состав комбинированного препарата "Тридерм" (мазь и крем, содержащие клотримазол 1%, гентамицин 0,1% и бетаметазон 0,05%), который применяется при дерматитах, осложненных вторичной инфекцией, и эпидермофитии стоп.

### **Миконазол.**

По механизму действия препарат близок к кетоконазолу и эффективен в отношении большинства штаммов *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Dimorphons fungi*, *Cryptococcus neoformans*, *Pityrosporum sp.*, *Torulopsis glabrata*.

Миконазол, на сегодняшний день, применяется только местно, так как дает многочисленные нежелательные эффекты.

К ним относятся поражения печени, ЦНС, системы кроветворения, аллергические реакции. Желудочно-кишечные расстройства проявляются тошнотой, срыгиваниями, рвотой и диареей. После внутривенного введения возможны транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз, озноб, лихорадка, головокружение, кожная сыпь. В месте инъекций при многократном введении может развиваться тромбофлебит.

Использование миконазола ограничено его побочными эффектами и особенностями фармакокинетики, а применение его с целью профилактики микозов, нецелесообразно.

**Беременность** – категория FDA – С.

### **Формы выпуска и показания.**

"Микозолон" (мазь: в 1 г - 20 мг миконазола и 2,5 мг преднизолона) - применяется при поражениях кожи смешанной грибково-бактериальной этиологии, сопровождающихся выраженным воспалением и зудом.

"Клион-Д" (вагинальные таблетки: миконазол 0,1 г, метронидазол 0,1 г) - используется для лечения кандидозного вульвовагинита, бактериального вагиноза. Применяется по 1 таблетке во влагалище перед сном.

### **Оксиконазол (Мифунгар-крем).**

Препарат для местного применения.

По спектру активности близок к клотримазолу. Активен в отношении большинства штаммов *Candida spp.*, дерматофитов (*Epidermophyton spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*); *scopulariopsis brevicaulis*; аспергилл.

### **Показания.**

Дерматофитозы (трихофития, микроспория, эпидермофития).

Онихомикозы.

Кандидозы кожи.

**Нежелательные реакции.**

Иногда вызывает эритему, жжение, покалывание, зуд в месте применения.

**Форма выпуска.**

Крем, 1% в тубах по 30 г.

**Бифоназол (Микоспор).**

Активен в отношении дерматофитов (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), дрожжевых и плесневых грибов, возбудителей эритразмы (*S.minutissimum*) и разноцветного лишая (*M.furfur*).

Хорошо проникает в инфицированные слои кожи и длительно там сохраняется.

**Показания.**

- ✓ Дерматофитозы (трихофития, микроспория, эпидермофития).
- ✓ Онихомикозы.
- ✓ Кандидоз кожи.
- ✓ Разноцветный лишай.
- ✓ Эритразма.

**Нежелательные реакции.**

Может вызывать местные кожные реакции (покраснение, шелушение и др.).

**Дозировка.**

Применяется местно (кроме влагалища!) 1 раз в день, лучше перед сном.

**Формы выпуска.**

Крем 1% в тубах по 15, 20 и 35 г; гель 1%; раствор 1% во флаконах по 15 мл; крем в наборе для лечения онихомикоза (с добавлением мочевины); пудра.

**Бутоконазола нитрат (Гинофорт).**

**Спектр активности.**

Активен в отношении большинства штаммов *Candida* spp.,

Превосходит миконазол, клотримазол и кетоконазол в отношении ингибирования роста *Candida albicans* и других видов этого рода грибов.

**Показания.**

Кандидозный вульвовагинит. Однократное применение. Длительность действия во влагалище до 4 суток.

**Нежелательные реакции.**

Может вызывать местные кожные реакции (покраснение, шелушение и др.).

**Форма выпуска.**

Вагинальный крем пролонгированного действия с 2% бутоконазолом.

**Кетоконазол (Низорал, Ороназол).**

Кетоконазол обладает преимуществами по сравнению с вышеописанными препаратами, поскольку при высокой биодоступности имеет довольно широкий спектр действия. Он эффективен в отношении возбудителей кандидоза, некоторых дерматомикозов (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp.), а также возбудителей системных микозов (*Cryptococcus* spp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*). Кетоконазол практически не проникает через гематоэнцефалический барьер и, следовательно, не может быть использован при грибковом поражении ЦНС.

#### **Показания к применению.**

- ✓ Внутрь для лечения некоторых системных грибковых инфекций (различных форм кандидоза, гистоплазмоза, кокцидиоидоза, хромомикоза и паракокцидиоидоза) при их нетяжелом течении, а также при онихомикозах (таб. 11.9).
- ✓ Системные микозы (особенно бластомикоз, паракокцидиоидомикоз, гистоплазмоз у пациентов с сохраненным иммунитетом).
- ✓ Инфекции, вызванные *P.boydii*, - синусит, эндофтальмит (один из препаратов выбора).
- ✓ Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек.
- ✓ Хронический резистентный кандидозный вульвовагинит.
- ✓ Себорейный дерматит волосистой части головы (возбудитель - липофильный грибок *Pityrosporum ovale*) - местно в виде шампуня.

**Противопоказания** больным с выраженным нарушением функции печени и повышенной чувствительностью к нему.

**Беременность** – категория FDA – C. Применение системных препаратов во время беременности запрещено.

#### **Предупреждения.**

Перед назначением кетоконазола необходимо сопоставить его потенциальные преимущества с риском поражения печени. Рекомендуется регулярно контролировать функцию печени.

#### **Дозировка.**

##### *Взрослые*

Внутрь - 0,4 г один раз в сутки во время еды в течение 6-12 месяцев; при кандидозном вульвовагините - по 0,4 г/сут в течение 5 дней.

##### *Дети*

Внутрь - 3 мг/кг/сут в 1 прием.

Кетоконазол назначают в виде таблеток 1 раз в день во время еды. Новорожденным и детям раннего возраста препарат назначают из расчета 2,5 - 5 мг/кг, далее при массе до 20 кг - 50 мг/сут, от 20 до 40 кг - 100 мг/сут, и более 40 кг - 200 мг/сут, подросткам, как и взрослым, - по 200 - 400 мг (1 - 2 таблетки) в сутки. Длительность курса в зависимости от заболевания составляет от 2 - 4 нед (например, при кандидозе желудочно-кишечного тракта) до нескольких месяцев (при онихомикозах).

#### **Формы выпуска.**

Таблетки по 0,2 г, свечи вагинальные 0,4, крем 2% в тубах по 15 г, шампунь 2% во флаконах по 25 и 60 мл.

В настоящее время кетоконазол может быть использован для лечения чувствительных к нему грибковых заболеваний, но, учитывая множественные побочные реакции, показания к его назначению ограничены. По этой же причине препарат нежелательно использовать с целью профилактики развития микозов у детей из группы высокого риска.

### **Триазолы.**

В 80-х годах была открыта новая группа противогрибковых препаратов - производные триазола, к которым относятся флуконазол, итраконазол и вориконазол.

### **Флуконазол.**

Современный противогрибковый препарат, имеющий меньший спектр активности по сравнению с амфотерицином В и кетоконазолом, но обладающий гораздо лучшей переносимостью. В равной степени эффективен при приеме внутрь и внутривенном введении.

В отличие от кетоконазола флуконазол действует избирательно и не подавляет синтез тестостерона и кортизола и не вызывает эндокринных нарушений.

### **Спектр активности.**

Наиболее активен против трех разновидностей кандид (*C.albicans*, *C.purapsilosis*, *C.tropicalis*), криптококка и кокцидиоиды, в меньшей степени - против дерматофитов, паракокцидиоиды, бластомицетов, гистоплазм, споротрикса.

**Показанием** к назначению служат все формы и локализации кандидоза и криптококкоза (включая и поражение ЦНС), микозы кожи, обусловленные чувствительной флорой, а также глубокие эндемические микозы, включая кокцидиомикоз, паракокцидиомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз (таб. 11.9).

Резистентность к флуконазолу часто отмечается у *C.glabrata* и *C.krusei*.

### **Беременность.**

Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено.

В эксперименте на животных при использовании больших доз регистрировались расщелины неба, нарушения оссификации скелета, дислокация почек, дополнительные ребра, узурсы на ребрах (Карпов, 2002, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)), что связывали с угнетением синтеза эстрогенов под действием флуконазола.

Имеется упоминание об эмбриотоксическом действии у кроликов при превышении дозы флуконазола в 20 - 60 раз ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

Имеются сообщения о появлении врожденных аномалий костей черепа (гипоплазия костей носа, фронтальных костей), конечностей (медиальная девиация ступней с укороченными первыми пальцами), мышц (контрактуры) (Карпов, 2002).

Категория FDA - C.

### **Дозировка.**



Флуконазол удобен в применении, поскольку имеет три лекарственных формы: раствор для внутривенного введения, желатиновые капсулы для приема внутрь и суспензия с апельсиновым вкусом, особенно удобная для использования в раннем возрасте.

Дозировка флуконазола зависит от тяжести и локализации заболевания, но кратность введения не изменяется - препарат вводят однократно в сутки.

#### *Взрослые*

При кандидозе кожи и слизистых - внутрь или внутривенно капельно 0,1 г/сут в одно введение (в первые сутки можно вводить 0,2 г) в течение 7-14 дней (иногда до 1 месяца).

При кандидозном цистите - внутрь в 1-й день 0,2 г, далее по 0,1 г/сут в течение 4 дней.

При криптококкозе и системном кандидозе - внутривенно капельно в 1-й день - 0,4 г, в последующие дни по 0,2 г, при стабилизации состояния - внутрь по 0,1-0,2 г/сут, курс 6-12 месяцев.

При дерматофитозах - внутрь 0,05 г/сут в течение 4-6 недель.

При кандидозном вульвовагините - внутрь 0,15 г однократно.

#### *Дети*

Препарат можно назначать детям любого возраста, начиная с периода новорожденности.

При системном кандидозе и криптококкозе - внутрь или внутривенно капельно 3-6 мг/кг/сут в одно введение.

При тяжелом течении системных микозов (включая и поражение ЦНС) препарат назначают внутривенно в максимальных дозировках: новорожденным и детям раннего возраста - из расчета 12 - 15 мг на 1 кг массы тела в сутки, у старших - 200 - 400 мг/сут. Длительность курса терапии зависит от клинической эффективности и может составлять от 2 - 4 до 6 - 8 нед.

При этом не обязательно весь период вводить препарат внутривенно, иногда после первых 10 - 20 дней возможен переход на пероральное применение (без пересчета дозы).

При кожно-слизистой форме кандидоза доза несколько меньше и составляет 7 - 12 мг/кг в сутки у детей младшего возраста и 50 - 100 мг/сут у старших детей, при этом продолжительность лечения составляет 7 - 14 дней.

При вагинальном кандидозе рекомендуется однократное применение флуконазола, однако для снижения частоты рецидивов возможно повторное назначение.

При онихомикозах может потребоваться длительное назначение препарата (от 3 - 6 до 12 мес).

Поскольку препарат выводится почками, при нарушении их функции следует уменьшить дозу.

Высокая эффективность и безопасность препарата позволяют широко использовать его не только для лечения, но и для профилактики развития микозов во всех возрастных группах.

С профилактической целью в раннем возрасте препарат назначают из расчета 2,5 - 5 мг/кг в сутки, старшим детям - от 50 до 200 мг/сут в зависимости от степени риска развития заболевания.

Длительность курса определяется индивидуально.

#### **Формы выпуска.**

Капсулы по 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г и 0,2 г; флаконы с раствором по 0,05 г, 0,1 г и 0,2 г, порошок для суспензии для приема внутрь 10 мг/мл и 40 мг/мл во флаконах по 50 мл.

#### **Итраконазол.**

##### **Спектр активности.**

Препарат подобен кетоконазолу, но характеризуется более широким спектром действия.

Принципиальное значение имеет активность итраконазола в отношении аспергилл.

##### **Показания к применению.**

В настоящее время, учитывая высокую концентрацию препарата в коже, итраконазол в основном применяется для лечения онихомикозов, хотя его используют и для лечения тяжелых системных и местных микозов (таб. 12.9):

- ✓ аспергиллез (легочный и внелегочный, особенно при резистентности или плохой переносимости амфотерицина В);
- ✓ споротрихоз (препарат выбора);
- ✓ бластомикоз;
- ✓ гистоплазмоз;
- ✓ кандидоз (кроме вызванного *C.glabrata* и *C.krusei*);
- ✓ криптококкоз (но не криптококковый менингит!);
- ✓ кокцидиоидомикоз;
- ✓ паракокцидиоидомикоз;
- ✓ разноцветный лишай;
- ✓ дерматофитозы (включая тяжелые поражения кистей, стоп);
- ✓ онихомикозы.

##### **Предупреждение.**

Итраконазол нельзя применять при церебральных микозах, так как он не проникает через ГЭБ.

**Беременность** – категория FDA – С. Применение системных препаратов во время беременности запрещено.

##### **Дозировка.**

Препарат выпускается в виде капсул, которые принимаются целиком, чаще однократно в сутки. Этим объясняется тот факт, что опыта применения итраконазола у детей раннего возраста нет.

##### *Взрослые*

При кандидозе слизистой рта и глотки - 0,1-0,2 г/сут в 1-2 приема в течение 15 дней.

При кандидозном вульвовагините - по 0,2 г каждые 12 ч (1 день) или по 0,2 г ежедневно в течение 3 дней.

При дерматофитозах - по 0,1 г/сут в течение 30 дней или по 0,2 г каждые 12 ч в течение 7 дней.

При онихомикозах - по 0,2 г/сут в течение 3 месяцев; альтернативный режим - по 0,2 г каждые 12 ч в течение 7 дней в месяц. Курс повторяется в течение двух (при поражении пальцев рук) или трех (при поражении пальцев ног) последовательных месяцев.

При системных микозах - 0,1-0,2 г каждые 12 ч в течение 6-12 месяцев (у больных с ВИЧ-инфекцией - пожизненно), при угрожающих жизни состояниях используют дозу насыщения - по 0,2 г каждые 8 ч в течение 3 дней.

Детям с 12 лет при тяжелых жизнеугрожающих состояниях его назначают по 100 - 300 мг 1 - 2 раза в сутки в зависимости от формы и тяжести заболевания. Длительность курса варьирует от 1 - 3 дней при генитальном кандидозе до 6 - 8 месяцев при системных микозах

#### Формы выпуска.

Капсулы по 0,1 г; раствор для приема внутрь, 100 мг/10 мл.

Таблица 12.9

### Препараты выбора при различных грибковых инфекциях

Заболевание	Лечение
Кандидоз: -кандидемия -острый диссеминированный -хронический диссеминированный (гепатоспленический)	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Криптококкоз: -легочный -диссеминированный -с поражением ЦНС -превентивная при ВИЧ-инфекции	Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Амфотерицин В или флуконазол Флуконазол
Аспергиллез	Стандартный амфотерицин В или липосомальные формы. Итраконазол как препарат второй линии.
Кокцидиоидомикоз - легкой и средней тяжести (легочный, диссеминированный) -тяжелый	Флуконазол Амфотерицин В или флуконазол
Трихоспороз	Флуконазол или амфотерицин В
Фузариоз	Амфотерицин В обычный или липосомальный
Зигомикоз ( <i>Mucor spp.</i> )	Амфотерицин В
Паракокцидиоидомикоз - легкой и средней степени тяжести - тяжелый	Итраконазол Амфотерицин В
Псевдоаллешериоз	Кетоконазол или итраконазол

### **Вориконазол.**

Препарат создан в 1995 году, является производным флуконазола. Зарегистрирован в России в 2004 г. под торговым названием Вифенд.

#### **Спектр активности.**

Он в десятки раз более активен, чем флуконазол, при воздействии против *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.* и *Candida spp.*, включая *C. krusei* и *C. glabrata*, резистентных к флуконазолу. Высокоактивен против *Aspergillus spp.*, в том числе - резистентных к амфотерицину В *A. terreus* и *A. nidulans*. Активен против штаммов *A. fumigatus*, резистентных к итраконазолу. В отличие от амфотерицина В и итраконазола, вориконазол обладает фунгицидной активностью против *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.* Активность *in vitro* установлена для эндемичных патогенов (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Histoplasma capsulatum*).

#### **Фармакокинетика.**

Препарат выпускают в лекарственных формах для орального и внутривенного применения.

Биологическая доступность ЛС - более 80%, однако, следует учитывать, что прием препарата в течение часа после приема пищи уменьшает ее (таб. 11.7).

При поступлении в организм 60% активного вещества связывается с протеинами сыворотки крови.

Хорошо проникает в ткани организма, включая мозг и цереброспинальную жидкость, низкий уровень побочных эффектов.

Метаболизм происходит через систему цитохрома P450: изоферменты CYP2C9, CYP3A4 и CYP 2C19.

Вориконазол может ингибировать активность CYP 2C9, CYP2C19 и в меньшей степени - CYP 3A4 .

#### **Лекарственные взаимодействия.**

Концентрация вориконазола в плазме может существенно снижаться при совместном использовании рифампицина, карбамазепина и длительно действующих барбитуратов.

Циметидин, ранитидин, эритромицин, азитромицин и индинавир незначительно снижают концентрацию вориконазола в плазме.

Сам вориконазол может замедлять метаболизм цизаприда и хинидина, возрастание концентраций которых может сопровождаться удлинением интервала QT в ЭКГ и развитием желудочковых аритмий.

#### **Побочные реакции.**

Наиболее частым нежелательным явлением, не отмеченным при использовании других азолов, является обратимое изменение зрения.

Возможно развитие кожной сыпи, повышение уровня трансаминаз и билирубина, а также фотосенсибилизация.

Все эти явления обычно преходящи и не ведут к отмене или снижению дозы препарата.

#### **Предупреждения.**

**Беременность.** Имеются данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных. Исследования безопасности у людей не проводились. Запрещено, за исключением тяжелых жизнеугрожающих инфекций. Категория FDA – D.

**Кормление грудью.** Проникает в грудное молоко. Запрещено.

**Педиатрия.** Безопасность применения вориконазола у детей до 2 лет не изучена.

#### **Режим дозирования.**

**Взрослые.**

Внутрь. Насыщающая доза при массе тела менее 40 кг – 0,4 г/сут в 2 приема, при массе более 40 кг – 0,8 г/сут в 2 приема. Поддерживающая доза при массе < 40 кг – 0,2 г/сут в 2 приема, при массе > 40 кг – 0,4 г/сут в 2 приема.

#### **Формы выпуска.**

Таблетки 0,05; 0,2. Порошок для инфузий 0,2 во флаконах.

#### **Лечение системных микозов, вызванных патогенной флорой**

**Aspergillus.** Инвазивный легочный или экстрапульмональный аспергиллез

✓ Препараты: Амфотерицин В, итраконазол, вориконазол

**Blastomyces.** Острый легочный бластомикоз

✓ Препараты: Итраконазол, флуконазол, кетоконазол

**Histoplasma.** Легочный или диссеминированный без вовлечения ЦНС у больных без СПИДа

✓ Препараты: Итраконазол, кетоконазол, амфотерицин В

**Диссеминированный у больных со СПИДом**

✓ Препараты: Амфотерицин В, итраконазол

**Диссеминированный с вовлечением ЦНС**

✓ Препараты: Амфотерицин В, флуконазол

**Pneumocystis carinii.** Пневмония

✓ Препараты: Ко-тримоксазол, пентамидин, дапсон

**Candida spp.** Острый кандидоз полости рта, глотки

✓ Препараты: флуконазол, нистатин, леворин, натамицин, итраконазол.

#### **Аллиламины.**

К аллиламинам, являющимся синтетическими антимикотиками, относятся тербинафин, применяемый внутрь и местно, и нафтифин, предназначенный для местного использования. Основными показаниями к применению аллиламинов являются дерматомикозы.

#### **Механизм действия.**

Аллиламины обладают преимущественно фунгицидным действием, связанным с нарушением синтеза эргостерола. В отличие от азолов аллиламины блокируют более ранние стадии биосинтеза, ингибируя фермент скваленэпоксидазу, который вместе со скваленциклазой переводит сквален в ланостерол. В стенке гриба, если сквален не переходит в ланостерол, конверсия ланостерола в

эргостерол блокируется. В результате истощения эргостерола повреждается клеточная мембрана гриба.

### **Спектр активности.**

Аллиламины обладают широким спектром противогрибковой активности. К ним чувствительны дерматомицеты (*Epidermophyton* spp., *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), *M.furfur*, кандиды, аспергиллы, гистоплазмы, бластомицеты, криптококк, споротрикс, возбудители хромомикоза.

Тербинафин активен *in vitro* также против ряда простейших (некоторые разновидности лейшманий и трипаносом).

Тербинафин показал хорошую активность *in vitro* против *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., дерматомицетов и других мицелиальных грибов, но переменную активность против дрожжеподобных грибов. Однако на экспериментальных моделях он оказался неэффективным при инвазивном аспергиллезе, системном споротрихозе, системном кандидозе или легочном криптококкозе.

Тербинафин, применяемый перорально, неэффективен при лечении отрубевидного лишая (*M.furfur*), поскольку создаваемые им концентрации в роговом слое не высоки для достаточного лечебного эффекта.

Несмотря на широкий спектр активности аллиламинов, клиническое значение имеет только их действие на возбудителей дерматомикозов.

### **Фармакокинетика.**

Тербинафин хорошо всасывается в ЖКТ, причем биодоступность практически не зависит от приема пищи. Практически полностью (на 99%) связывается с белками плазмы. Обладая высокой липофильностью, тербинафин распределяется во многие ткани. Диффундируя через кожу, а также выделяясь с секретами сальных и потовых желез, создает высокие концентрации в роговом слое эпидермиса, ногтевых пластинках, волосяных фолликулах, волосах. Метаболизируется в печени, выводится почками. Период полувыведения — 11–17 ч, возрастает при почечной и печеночной недостаточности.

При местном применении системная абсорбция тербинафина менее 5%, нафтифина — 4–6%. Препараты создают высокие концентрации в различных слоях кожи, превышающие МПК для основных возбудителей дерматомикозов. Всосавшаяся порция нафтифина частично метаболизируется в печени, выводится с мочой и с калом. Период полувыведения — 2–3 дня.

### **Нежелательные реакции.**

#### Тербинафин внутрь.

**ЖКТ:** боль в животе, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея, изменения и потеря вкуса.

**ЦНС:** головная боль, головокружение.

**Аллергические реакции:** сыпь, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона.

**Гематологические реакции:** нейтропения, панцитопения.

**Печень:** повышение активности трансаминаз, холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

**Другие:** артралгия, миалгия.

#### Тербинафин местно, нафтифин.

Кожа: зуд, жжение, гиперемия, сухость.

**Показания.**

- ✓ Дерматомикозы: эпидермофития, трихофития, микроспория (при ограниченном поражении — местно, при распространенном — внутрь).
- ✓ Микоз волосистой части головы (внутрь).
- ✓ Онихомикоз (внутрь).
- ✓ Хромомикоз (внутрь).
- ✓ Кандидоз кожи (местно).
- ✓ Отрубевидный лишай (местно).

**Противопоказания.**

- ✓ Аллергическая реакция на препараты группы аллиламинов.
- ✓ Беременность.
- ✓ Кормление грудью.
- ✓ Возраст до 2 лет.

**Предупреждения.**

*Аллергия.* Данные о перекрестной аллергии к тербинафину и нафтифину отсутствуют, однако у пациентов с аллергией на один из препаратов другой следует применять с осторожностью.

*Беременность.* Адекватных исследований безопасности аллиламинов не проводилось. Применение у беременных запрещено. Категория FDA - В.

*Кормление грудью.* Тербинафин проникает в грудное молоко. Применение у кормящих грудью запрещено.

*Педиатрия.* Адекватные исследования безопасности у детей до 2 лет не проводились, поэтому не рекомендуется использовать в этой возрастной группе.

*Гериатрия.* У пожилых людей в связи с возрастными изменениями функции почек возможно нарушение экскреции тербинафина, вследствие чего может потребоваться коррекция режима дозирования.

*Нарушение функции почек.* У пациентов с почечной недостаточностью нарушается экскреция тербинафина, что может сопровождаться его кумуляцией и токсическими эффектами. Поэтому при почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования тербинафина. Необходим периодический контроль клиренса креатинина.

*Нарушение функции печени.* Возможно повышение риска гепатотоксичности тербинафина. Необходим адекватный клинический и лабораторный контроль. При развитии выраженных нарушений функции печени на фоне лечения тербинафином препарат следует отменить. Строгий контроль функции печени необходим при алкоголизме и у людей, получающих другие ЛС, способные отрицательно влиять на печень.

**Лекарственные взаимодействия.**

Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин и др.) могут усиливать метаболизм тербинафина и увеличивать его клиренс.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (циметидин и др.) могут блокировать метаболизм тербинафина и понижать его клиренс.

В описанных ситуациях может потребоваться коррекция режима дозирования тербинафина.

### **Информация для пациентов.**

Тербинафин внутрь можно принимать независимо от приема пищи (натощак или после еды), следует запивать достаточным количеством воды.

Нельзя употреблять алкогольные напитки во время лечения.

Не использовать аллиламины при беременности и кормлении грудью.

Не допускать попадания препаратов для местного применения на слизистую оболочку глаз, носа, рта, открытые раны.

### **Дозировка.**

*Взрослые.*

Внутрь - по 0,25 г/сут в один прием в течение 2-6 недель, при онихомикозах - 1,5-3 месяца. При клиренсе креатинина меньше 50 мл/мин и при тяжелых нарушениях функции печени доза снижается в 2 раза.

Местно - 2 раза в сутки в течение 1-4 недель.

*Дети старше 2 лет.*

Внутрь: при массе тела меньше 20 кг - 0,0625 г/сут, 20-40 кг - 0,125 г/сут, более 40 кг - 0,25 г/сут в один прием.

### **Формы выпуска.**

Таблетки по 0,125 г и 0,25 г; крем, 1%; спрей, 1%; раствор, 1%.

### **Нафтифин (экзодерил).**

#### **Формы выпуска.**

Крем 1% в тубах по 1 и 30 г. Раствор 1% во флаконах по 10 мл.

### **Эхинокандины.**

Эхинокандины - циклические липопроотеиновые фунгицидные агенты, которые препятствуют синтезу клеточной стенки вследствие неконкурентной ингибиции синтеза 1,3-b -D-глюкана - энзима, отсутствующего у млекопитающих. Такая ингибиция высоко специфична и даже короткая экспозиция препарата ведет к гибели клетки гриба.

Первым препаратом этого класса, разрешенным к применению, является каспофунгин (Кансидас, Cancidas) фирмы Merck, выпускаемый в лекарственной форме для внутривенного введения (флакон содержит 50 мг препарата, который разводят в 0,9% растворе натрия хлорида).

Каспофунгин впервые был одобрен как в США (FDA), так и в Европе (ЕМЕА) в 2001 г. для лечения аспергиллёза при неэффективности или непереносимости амфотерицина В, липосомального амфотерицина В и/или итраконазола (неэффективность определяется как прогрессирование инфекции или отсутствие улучшения после, по меньшей мере, 7 дней предшествующего применения противогрибковой терапии в терапевтических дозах).

28 ноября 2008 г. Европейское агентство по оценке лекарственных средств (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products — ЕМЕА) одобрило расширение показаний для использования каспофунгина ацетата



(Кансидас, компания Merck Sharp & Dohme Ltd.), касающееся возможности применения препарата в педиатрии у детей в возрасте старше 3 месяцев.

Ранее (23 июля 2008 г.) каспофунгин был одобрен для использования у детей Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA). В настоящее время каспофунгин является единственным эхинокандином, имеющим как в США, так и в Европе показания для использования в педиатрической практике.

#### **Спектр активности.**

Проявляет фунгицидную активность против *Candida* spp., включая резистентные к азолам *C. krusei* и *C. glabrata* или резистентные к АмВ штаммы *C. lusitaniae*.

Каспофунгин фунгистатически действует на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*, в том числе на резистентные к амфотерицину В изоляты. Активен против *Acremonium*, *Curvularia*, *Bipolaris*, *Trichoderma* и *Alternaria* spp.

Каспофунгин не активен в отношении *Cryptococcus neoformans*, что связано с низким содержанием 1,3- $\beta$ -D-глюкана в клеточной стенке этого микроорганизма, а также малой проницаемостью препарата через полисахаридную капсулу.

Не активен в отношении *Fusarium* spp. и *Trichosporon beigeli*, *Raecilomyces lilacinus* и *Scedosporium prolificans*.

#### **Фармакокинетика.**

Применяют только внутривенно, биодоступность при пероральном приеме низкая не более 1%. Отличается высокой (97%) связью с белками.

Создает высокие концентрации в почках, печени, селезенке и легких, не столь высокие – в головном мозге. Метаболизируется в печени путём гидролиза и N-ацитилирования, метаболизм неокислительный, несвязанный с изоферментами цитохрома P450.

Экскреция: 35% однократно введённой дозы выводится с фекалиями, 41% с мочой. Около 1,4% выводится с мочой в неизмененном виде. Почечный клиренс минимальный, модификации дозы при почечной недостаточности не требуется. Время полувыведения - 9-11 часов, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки.

#### **Показания к применению.**

Препарат, прежде всего, предназначен для антифунгальной терапии больных инвазивными формами аспергиллеза, резистентных к стандартной терапии или с непереносимостью других антифунгальных препаратов.

В настоящий момент в США и Европе зарегистрированными показаниями для использования каспофунгина у взрослых пациентов и детей старше 3 месяцев являются:

- Эмпирическая терапия предполагаемой грибковой инфекции (например, кандидоза или аспергиллеза) у пациентов с нейтропенической лихорадкой.
- Лечение кандидемии и следующих кандидозных инфекций: интраабдоминальных абсцессов, перитонитов и инфекций

плеврального пространства. Исследований, посвящённых эффективности каспофунгина при эндокардите, остеомиелите и менингите, вызванных грибами рода *Candida*, не проводилось.

- Терапия кандидозных поражений пищевода.
- Терапия инвазивного аспергиллёза у пациентов, резистентных к другим видам лечения или при непереносимости другой терапии (например, амфотерицина В, липосомального амфотерицина В и/или итраконазола). Применение каспофунгина в качестве начальной терапии инвазивного аспергиллёза не изучено.

**В России** каспофунгин зарегистрирован для применения у пациентов старше 18 лет при системном кандидозе, включая кандидемию и вызванные ею перитонит, абсцессы брюшной полости, поражение плевры (в т.ч. на фоне нейтропении), эзофагеальном кандидозе, орофарингеальном кандидозе, аспергиллёзе у пациентов, резистентных к другим видам терапии или при её непереносимости.

**Побочные реакции** (не более, чем у 5% пациентов).

- ✓ Обладает хорошим профилем безопасности.
- ✓ Лихорадка;
- ✓ Флебиты; тромбозы в месте вливаний;
- ✓ Головная боль; тошнота; сыпь;
- ✓ Покраснение кожи;
- ✓ Умеренное повышение уровня ферментов печени;
- ✓ Случаи анафилаксии.

**Противопоказания:** аллергические реакции.

**Лекарственные взаимодействия.**

Не является индуктором микросомальных ферментов печени, в отличие от азолов, лекарственные взаимодействия немногочисленны:

Рифампицин, дексаметазон и карбамазепин умеренно повышают, а циметидин снижает клиренс каспофунгина, в связи с чем, может потребоваться коррекция дозы препарата.

При одновременном применении с циклоспорином возможно транзиторное повышение АЛТ, АСТ, увеличение площади под фармакокинетической кривой для каспофунгина.

Индукторы микросомальных ферментов печени снижают концентрацию каспофунгина (дозу следует повысить до 70 мг/сут).

Не отмечено влияния каспофунгина на фармакокинетику амфотерицина В, итраконазола.

Не следует смешивать с другими препаратами в одной инфузионной системе, не использовать растворы, содержащие декстрозу.

**Предупреждения.**

**Беременность.** Выявлена эмбриотоксичность (в исследованиях на животных показано нарушение процессов оссификации костей). Запрещено. Категория FDA C.

**Кормление грудью.** Запрещено (нет данных). В исследованиях на животных выделялся с материнским молоком.

*Герiatrics.* Недостаточно данных по применению препарата у пациентов старше 65 лет.

**Режим дозирования.**

*Взрослые. В/в.*

Инвазивный кандидоз, инвазивный аспергиллез, эмпирическая терапия – нагрузочная доза 70 мг в 1-е сутки, далее 50 мг каждые 24 часа.

Орофаренгиальный или эзофаренгиальный кандидоз – 50 мг каждые 24 часа.

**Форма выпуска.**

Порошок для инфузий 50 и 70 мг во флаконах.

**Местные антимикотики разных химических групп.**

**Аморолфин.**

Синтетический антимикотик для местного применения (в виде лака для ногтей), являющийся производным морфолина.

**Механизм действия.**

В зависимости от концентрации может оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие, обусловленное нарушением структуры клеточной мембраны грибов.

**Спектр активности.**

Характеризуется широким спектром противогрибковой активности. К нему чувствительны *Candida spp.*, дерматомицеты, *Pityrosporum spp.*, *Cryptococcus spp.* и ряд других грибов.

**Фармакокинетика.**

При местном применении хорошо проникает в ногтевую пластинку и ногтевое ложе. Системная абсорбция незначительна и не имеет клинического значения.

**Нежелательные реакции.**

Местные: жжение, зуд или раздражение кожи около ногтя, дисколорация ногтей (редко).

**Показания.**

- ✓ Онихомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).
- ✓ Профилактика онихомикоза.

**Противопоказания.**

- ✓ Гиперчувствительность к аморолфину.
- ✓ Беременность.
- ✓ Кормление грудью.
- ✓ Возраст до 6 лет.

**Предупреждения.**

*Беременность.* Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у беременных не рекомендуется.

*Кормление грудью.* Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Применение при кормлении грудью не рекомендуется.

*Педиатрия.* Адекватных исследований безопасности не проводилось. Применение у детей до 6 лет не рекомендуется.

#### **Лекарственные взаимодействия.**

Системные антимикотики усиливают лечебный эффект аморолфина.

#### **Информация для пациентов.**

Внимательно изучить инструкцию по применению.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии.

Выдерживать длительность терапии. Нерегулярное применение или преждевременное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей и накладными ногтями.

При работе с органическими растворителями необходимо надевать защитные непроницаемые перчатки.

Следует регулярно стачивать всю измененную ногтевую ткань. Пилки, использованные для обработки пораженных ногтей, не следует использовать для обработки здоровых ногтей.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в указанное врачом время или появляются новые симптомы.

Соблюдать правила хранения.

#### **Циклопирокс.**

Синтетический противогрибковый препарат для местного применения, имеющий широкий спектр активности. Механизм действия не установлен.

#### **Спектр активности.**

К циклопироксу чувствительны *Candida* spp., дерматомицеты, *M.furfur*, *Cladosporium* spp. и многие другие грибы. Действует также на некоторые грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы и трихомонады, однако это не имеет практического значения.

#### **Фармакокинетика.**

При местном применении быстро проникает в различные слои кожи и ее придатки, создавая высокие локальные концентрации, в 20–30 раз превышающие МПК для основных возбудителей поверхностных микозов. При нанесении на обширные участки может незначительно всасываться (в крови обнаруживается 1,3% дозы), на 94–97% связывается с белками плазмы, выводится почками. Период полувыведения – 1,7 ч.

#### **Нежелательные реакции.**

*Местные:* жжение, зуд, раздражение, шелушение или гиперемия кожи.

#### **Показания.**

- ✓ Дерматомикоз, вызванный дерматомицетами, дрожжевыми и плесневыми грибами.
- ✓ Онихомикоз (если поражено не более 2/3 ногтевой пластинки).
- ✓ Грибковый вагинит и вульвовагинит.
- ✓ Профилактика грибковых инфекций стоп (пудра в носки и/или обувь).

### **Противопоказания.**

- ✓ Гиперчувствительность к циклопироксу.
- ✓ Беременность.
- ✓ Кормление грудью.
- ✓ Возраст до 6 лет.

### **Предупреждения.**

*Беременность.* Адекватных исследований безопасности не проводилось.

Применение у беременных не рекомендуется.

*Кормление грудью.* Адекватные данные о безопасности отсутствуют.

Применение при кормлении грудью не рекомендуется.

*Педиатрия.* Адекватных исследований безопасности не проводилось.

Применение у детей до 6 лет не рекомендуется.

### **Лекарственные взаимодействия.**

Системные антимикотики усиливают лечебный эффект циклопирокса.

### **Информация для пациентов.**

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии.

Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей и накладными ногтями. При работе с органическими растворителями необходимо надевать защитные непроницаемые перчатки. При лечении онихомикоза следует регулярно стачивать всю измененную ногтевую ткань. Пилки, использованные для обработки пораженных ногтей, нельзя использовать для обработки здоровых ногтей.

Вагинальный крем необходимо вводить глубоко во влагалище с помощью прилагаемых одноразовых аппликаторов, лучше на ночь. Для каждой процедуры используется новый аппликатор.

Таблица 11.10

### **Дозирование антимикотических средств у взрослых**

Название препарата	Способ применения	Разовая доза, г		Интервал между дозами, ч
		легкая и умеренная инфекция	тяжелая инфекция	
Вориконазол	внутри	–	200–400	12
	в/в		200–400	12
Каспофунгин	в/в	–	0,05*	24
Итраконазол	внутри	0,1	0,2–0,4	24
Нистатин	внутри	0,5–1 млн ЕД	–	6–8
Леворин	внутри	0,5 млн ЕД	–	8–12
Амфотерицин В	в/в	0,1–0,6 мг/кг	1 мг/кг	24
Амфотерицин В липосомальный	в/в	–	1–3 мг/кг	24
Флуцитозин	внутри	–	50–150 мг/кг	6
Кетоконазол	внутри	0,2–0,4	1–1,2	24
Флуконазол	в/в, внутри	0,05–0,2	0,4	24

*Примечание.*\* Дозы каспофунгина: нагрузочная доза 70 мг в первые сутки, все последующие дни по 50 мг/сут.

## Глава 13.

### *Клиническая фармакология противовирусных средств*

Медицинское и социально-экономическое значение проблемы вирусных инфекций трудно переоценить. Почти 90% населения, как минимум, один раз в году переносит одну из респираторных инфекций вирусной этиологии, что в целом предопределяет высокую заболеваемость и даже смертность. Несмотря на то, что довольно часто такие инфекции разрешаются без врачебного вмешательства, необходимость использования специальных медицинских мероприятий, включающих применение этиотропных лекарственных препаратов, во многих случаях является вполне очевидной. Современная патология бронхолегочной системы характеризуется повышением числа респираторных вирусных инфекций во всех возрастных группах, что во многом связано со снижением иммунологической реактивности населения. Грипп и другие острые респираторные заболевания вирусной этиологии являются наиболее массовыми инфекционными заболеваниями.

#### **Эпидемиология**

Удельный вес вирусов, вызывающих ОРВЗ, распределяется следующим образом: вирусы гриппа А и В – 35–50%, парагриппозные вирусы (4 типа) – 10–12%, респираторно-синцитиальная инфекция – 8–10%, микоплазменные инфекции – 15–20%, аденовирусы (более 30 типов) – 10–12%, коронавирусы – 3–5%, риновирусы – 5–10%, энтеровирусы – 5–10% и реовирусы – 1–3%.

Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А и В, вызывающие практически ежегодные эпидемии, а при появлении новых штаммов – пандемии, во время которых переболевает от трети до половины всего человечества.

Существует несколько групп противовирусных препаратов, различающихся по клинико-фармакологическим характеристикам и особенностям практического использования:

- Противогриппозные;
- Противогерпетические;
- Противоцитомегаловирусные;
- Препараты расширенного спектра;
- Антиретровирусные.

В данной главе описаны только противогриппозные и противогерпетические средства, как наиболее часто встречающиеся в амбулаторной практике противовирусные препараты.

### **ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ.**

#### **Классификация по механизму действия:**

1. Блокирующие  $M_2$  - каналы вируса гриппа  $A_2$  в связи с чем, нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид.
  - Римантадин;
  - Амантадин;

2. Ингибиторы вирусной нейроаминидазы:
  - Занамивир
  - Озельтамивир
3. Вирулицидное действие на внеклеточные вирионы:
  - Оксолиновая мазь

Существует две основные группы противогриппозных препаратов, обладающих доказанной клинической эффективностью: блокаторы  $M_2$  – каналов – амантадин и римантадин, и ингибиторы вирусной нейроаминидазы – занамивир, озельтамивир. В России используется также арбидол, созданный на основе отечественных разработок. Следует отметить, что применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов, таких как, дибазол, оксолиновая мазь, теброфен, флореналь, интерферон в виде носовых капель, не имеет достаточных оснований с точки зрения доказательной медицины, поскольку их эффективность не изучалась в рандомизированных клинических испытаниях.

#### **Блокаторы $M_2$ – каналов.**

##### **Римантадин**

**Синонимы:** ремантадин

Производное амантадина гидрохлорида

##### **Спектр действия:**

Римантадин обладает противовирусной активностью только в отношении различных вирусов гриппа А ( $A_0$ ,  $A_1$ ,  $A_2$ ) и оказывает антитоксическое действие при гриппе В. В процессе применения возможно развитие резистентности. Активен также в отношении вирусов клещевого энцефалита (центрально-европейского и российского весенне-летнего), которые принадлежат к группе Арбовирусов семейства Flaviviridae.

##### **Механизм действия:**

Будучи липотропным препаратом, блокирует особые ионные  $M_2$  – каналы вируса гриппа  $A_2$ , в связи с чем нарушается его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид. Тем самым ингибируется важнейшая стадия репликации вирусов.

Одним из основных механизмов антитоксического действия римантадина является его способность защищать организм от развития капилляротоксикоза и связанных с ним нарушений проходимости сосудов.

##### **Фармакокинетика.**

Римантадин хорошо, но относительно медленно всасывается при приеме внутрь. Пища не влияет на биодоступность. При этом высокие уровни создаются в тканях и секретах, которые первично контактируют с вирусом: в слизи носовых ходов, слюне, слезной жидкости. Концентрации римантадина в носовой слизи на 50% выше, чем в плазме. Проходит через ГЭБ, плаценту.

Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2–4 ч. Связывание с белками плазмы крови - 40%. В достаточно высоких концентрациях, достигающих 50% уровня в плазме, он накапливается в слизи носовых ходов, на 75 % метаболизируется в печени, выводится почками преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения составляет 24-36

часов, при тяжелой почечной недостаточности может увеличиваться до 2–2,5 сут.

#### **Показания.**

➤ Назначают взрослым и детям младшего дошкольного и школьного возраста с целью лечения и профилактики гриппа в период эпидемий, вызванных вирусом А. Эффективность препарата 70-90%.

➤ Профилактика клещевого энцефалита вирусной этиологии.

Римантадин является базовым средством профилактики гриппа. Однако он имеет ряд ограничений, связанных как с направленностью действия, так и с безопасностью. К числу первых относятся нестойкость вырабатываемой защиты (необходимость достаточно длительного применения), отсутствие эффекта в разгар заболевания и профилактического действия на иные, кроме гриппа А, респираторные инфекции.

*Профилактическое применение римантадина показано членам семьи заболевшего гриппом (если эпидемия вызвана вирусом типа А) и всем тем, кто с ним тесно контактирует. Кроме того, профилактика должна проводиться во время пика эпидемий у лиц, относящихся к группам высокого риска по тяжелой форме гриппа:*

- пожилым старше 65 лет;
- взрослым и детям с хронической бронхолегочной, сердечно-сосудистой или почечной патологией,
- сахарным диабетом,
- иммуносупрессией,
- гемоглобинопатиями;
- детям от 6 месяцев до 18 лет, длительно получающим аспирин (высокий риск развития синдрома Рея)
- медицинскому персоналу.

Профилактический прием римантадина необходим только тем лицам, которым не проводилась противогриппозная вакцинация или если с момента вакцинации прошло менее 2 недель.

Профилактически римантадин необходимо принимать не менее 2 недель, причем прием должен продолжаться в течение 1 недели после окончания эпидемии.

С лечебной целью препарат назначается не позднее 2 суток от появления первых симптомов заболевания. Длительность курса при этом не должна превышать 5 дней во избежание появления резистентных форм вируса.

Необходимо отметить существенное повышение резистентности вируса гриппа к этим препаратам за последние 3 года (с 1,9% в 2004 г. до 91% в 2006 г. на территории США), что послужило причиной ограничения их применения в качестве средств профилактики и терапии инфекции.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин дозы снижаются в 2 раза. Римантадин не рекомендуется назначать беременным, кормящим грудью и детям до 1 года.

#### **Побочные явления.**



Препарат метаболизируется в печени, возможно развитие гепатотоксического действия. У отдельных лиц возможны неприятные ощущения в желудке, тошнота, нарушения аппетита. Кожные высыпания. Тремор, бессонница, головная боль, нарушения зрения, судороги, парестезия.

Невозможность адекватного дозирования препарата в педиатрической практике у детей младшего возраста лишает возможности осуществлять эффективную профилактику у этой группы населения, наиболее подверженной заболеванием ОРВИ и гриппом.

В большинстве случаев римантадин хорошо переносится. При передозировке или повышенной чувствительности к препарату возможны тремор, судороги, кома, нарушения ритма сердца. Следует с осторожностью применять римантадин у пожилых людей, при тяжелых нарушениях функции печени, а также у лиц с повышенной судорожной готовностью (например, при эпилепсии).

**Беременность.** Амантадин и римантадин проходят через плаценту. Адекватных исследований безопасности у беременных не проводилось. Описаны аномалии развития сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло и др.) у новорожденных, матери которых использовали амантадин во время беременности, а также эмбриотоксические эффекты у экспериментальных животных, получавших римантадин.

#### **Противопоказания.**

Острые заболевания печени и почек, беременность, кормление грудью и тиреотоксикоз.

Гиперчувствительность к римантадину.

#### **Лекарственные взаимодействия.**

- ✓ Ослабляют действие противоэпилептических ЛС.
- ✓ Адсорбенты, вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание римантадина в ЖКТ.
- ✓ Циметидин ингибирует метаболизм римантадина в печени и может увеличивать его концентрацию в крови.
- ✓ Не влияет на выработку антител и не понижает эффективность вакцинации.

#### **Дозы и способ применения.**

При гриппе принимают внутрь (после еды), запивая водой. Лечение взрослым проводят по следующей схеме: 1-е сутки по 100 мг (2 таблетки) 3 раза; 2-е и 3-и сутки — по 100 мг 2 раза и 4-е сутки — 100 мг 1 раз. В 1-й день заболевания возможен однократный прием препарата в дозе 300 мг (6 таблеток). Детям 7-10 лет – по 50 мг 2 раза в сутки, курс – 5 дней. Для профилактики клещевого энцефалита вирусной этиологии взрослым римантадин назначают по 100 мг 2 раза в сутки с 12-ти часовым интервалом в течение 3 дней. В отдельных случаях по назначению врача – 5 дней (таб. 13.1, 13.2). Профилактику римантадином начинают сразу после укуса клеща, но не позднее 48 часов!

#### **Форма выпуска.**

Таблетки белого цвета, горького вкуса по 0,05 г; капсулы по 0,05 г, в упаковке по 10 шт. Сахарный сироп 0,2% во флаконах по 100 мл.

#### **Информация для пациентов.**

Римантадин можно принимать независимо от приема пищи (до, во время или после еды), таблетки следует запивать достаточным количеством воды.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени.

Не употреблять алкогольные напитки в период приема римантадина.

Таблица 13.1

**Режимы дозирования римантадина при лечебном и профилактическом применении.**

Цель применения	Возраст, лет				Длительность курса
	1-9	10-13	14-64	≥65	
Лечение	5мг/кг/день (150 мг.) в 2 приема	100мг. 2 раза в день*	100мг. 2 раза в день	100-200 мг/день**	5 дней
Профилактика	5мг/кг/день (150 мг.) в 2 приема	100мг. 2 раза в день*	100мг. 2 раза в день	≤100 мг/день**	Не менее 2 недель (в течение 1 недели после окончания эпидемии)

\* - Детям до 10 лет с массой менее 40 кг. назначается 5 мг/кг/день.  
 \*\* - Доза 100 мг назначается в домах интернатах для престарелых, а также в случаях когда доза 200 мг. вызывает НПР.

Таблица 13.2

**Альгирем (римантадин)**

«Альгирем» содержит римантадин в смеси с альгинатом.	Сахарный сироп 0,2% во флаконах по 100 мл. Принимают внутрь после еды, запивая водой.	<i>С целью профилактики</i> У детей 1 года до 3-х лет по 10мл-1 раз в день, с 3-7 лет по 15 мл-1 раз в день, ежедневно 10-15 дней. <i>С целью лечения</i> С 1-3 лет в 1 день по 10мл-3 раза в день, во 2,3 день по 10мл-2 раза в день, в 4 день по 10мл-1 раза в день. С 3-7 лет в 1 день по 15мл-3 раза в день, во 2,3 день по 15мл-2 раза в день, в 4 день по 15мл-1 раза в день.
--	--	---

**Показания к применению.**

Профилактика и раннее лечение гриппа у детей старше 1 года. Профилактика римантадином может быть эффективна при контактах с заболевшими дома, при распространении инфекции в замкнутых коллективах и при высоком риске возникновения заболевания во время эпидемии гриппа.

### **Противопоказания.**

Острые заболевания печени; острые и хронические заболевания почек; тиреотоксикоз; беременность и лактация; дети до 1 года; повышенная чувствительность к римантадину и компонентам препарата.

### **Побочное действие.**

- со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, метеоризм, анорексия;

- со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, неврологические реакции, нарушение концентрации внимания;

- прочие: гипербилирубинемия, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница и др.), астения.

### **Особые указания.**

При применении Альгирема возможно обострение хронических сопутствующих заболеваний. У больных эпилепсией на фоне применения римантадина повышается риск развития эпилептического припадка.

Сироп содержит 60% сахара, что следует учитывать при назначении препарата больным с сахарным диабетом.

### **Амантадин.**

Производное амантадина гидрохлорида.

**Спектр действия.** Обладает противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа типа А.

### **Показания.**

У взрослых в качестве средства экстренной профилактики и превентивного лечения ранних стадий гриппа типа А и аденовирусных конъюнктивитов.

### **Побочные явления.**

Диспепсические расстройства, головная боль, бессонница, общая слабость.

**Беременность.** Амантадин - категория FDA – С. Использовать запрещено.

### **Противопоказания.**

Острые и хронические заболевания почек, беременность. Следует назначать с осторожностью при психических заболеваниях, а также тиреотоксикозе и эпилепсии.

### **Дозы и способ применения.**

При вирусных конъюнктивитах — инсталляции в конъюнктивальный мешок 5 раз в сутки. Курс лечения 6-15 дней.

При гриппе — в начале заболевания (1—2-й день) в сочетании с витаминами. Назначают внутрь после еды по 0,1 г (1 таблетка) 2 раза в день. Курс лечения 4—5 дней.

Для профилактики по 0,1 г (1 таблетка) в день в течение 10—12 дней.

### **Форма выпуска.**

Капсулы по 0,1 или 0,2 г; таблетки по 0,1 г, покрытые оболочкой желтого цвета, 100 шт. в упаковке; 0,5% раствор во флаконах по 10 мл.

### **Ингибиторы нейроаминидазы.**

**Озельтамивир.** (Синоним: Тамифлю). **Занамивир.** (Синоним: Реленза).

В 1996 г. компания Ф. Хоффманн-Ля Рош приобрела все права на разработку и маркетинг препарата озельтамивир у Gilead Sciences, Foster City, California. Вывод препарата на рынок состоялся в 1999-2000 гг. в Северной Америке (США и Канада) и Швейцарии.

На европейском рынке препарат появился в 2002-2003 гг. Одобрен FDA и ЕС. Лечение Тамифлю получили почти 40 млн. пациентов почти в 80 государствах мира — США, Японии, Канаде, Австралии, Швейцарии, странах ЕЭС и Латинской Америки.

Сырьем для производства Тамифлю является экстракт шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян (в форме восьмиугольника) звездчатого аниса.

### **Механизм действия.**

Нейроаминидаза (сиалидаза) - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В. При ее ингибировании нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки, тормозится выход вирионов из инфицированной клетки и уменьшается их устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей, вследствие чего тормозится дальнейшее распространение вируса в организме.

Осельтамивира фосфат является про-лекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) конкурентно и избирательно ингибирует нейроаминидазу вирусов гриппа типа А и В.

Осельтамивира карбоксилат действует вне клеток. Угнетает рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма.

Кроме того, ингибиторы нейроаминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции и ослабляя системные проявления вирусной инфекции (лихорадка и др.).

Занамивир является структурным аналогом сиаловой кислоты — естественного субстрата нейроаминидазы вирусов гриппа — и, следовательно, обладает способностью конкурировать с ней за связывание с активными центрами фермента.

### **Спектр активности.**

Вирусы гриппа А и В. Является эффективным средством профилактики и лечения гриппа у подростков ( $\geq 12$  лет), взрослых, лиц пожилого и старческого возраста, а также средством лечения гриппа у детей в возрасте старше 1 года.

Результаты лечения почти 4 тыс. пациентов показывают, что общая частота развития резистентности вируса составляет 0,4% у взрослых и 4% у детей в возрасте от года до 12 лет.

Озельтамивир оказался эффективным при заболеваниях, обусловленных птичьим вирусом гриппа А (H5N1).

### **Фармакокинетика.**

После перорального приема осельтамивира фосфат легко всасывается в желудочно-кишечном тракте и в высокой степени превращается в активный ме-

таболит под действием печеночных эстераз. Концентрации активного метаболита в плазме определяются в пределах 30 минут, достигают почти максимального уровня через 2-3 часа после приема.

Не менее 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% - в виде исходного препарата.

Пища не влияет на биодоступность. Метаболит озельтамивира создает высокие концентрации в основных очагах гриппозной инфекции - в слизистой оболочке носа, среднем ухе, трахее, бронхах, легких.

Связывание активного метаболита с белками плазмы человека незначительно (около 3%). Связывание про-лекарства с белками плазмы человека составляет 42%, что недостаточно, чтобы служить причиной существенных лекарственных взаимодействий.

Всосавшийся осельтамивир выводится, главным образом (>90%), путем превращения в активный метаболит. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой (>99%). У большинства пациентов период полувыведения активного метаболита из плазмы составляет 6-10 часов. При почечной недостаточности увеличивается до 18 ч.

Занамивир обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь, поэтому используется ингаляционно. При этом 10–20% препарата проникает в трахеобронхиальное дерево и легкие. Связывание препаратов с белками плазмы низкое - 3–5%. Препарат экскретируется преимущественно с мочой. Период полувыведения занамивира - 2,5–5 ч. При почечной недостаточности возможно его значительное увеличение.

#### **Показания.**

- ✓ Лечение гриппа, вызванного вирусами А и В у взрослых и детей в возрасте старше 1 года.
- ✓ Профилактика гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных).

#### **Клиническое применение.**

Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что препарат достоверно уменьшает продолжительность объективных и субъективных симптомов заболевания, тяжесть его течения, частоту осложнений. При профилактическом назначении эффективность составляет около 75%.

При назначении в рекомендуемой дозе (75 мг два раза в сутки в течение 5 дней) приводит к облегчению симптомов на 38%, снижению частоты вторичных осложнений, таких как бронхит, пневмония и синусит, у здоровых по другим показателям пациентов на 67%, сокращению продолжительности заболевания гриппом на 37%. Эти данные получены по результатам сезонных вспышек гриппа.

Занамивир рекомендуется для лечения неосложненного гриппа у лиц старше 12 лет при сроке появления клинических симптомов не более 36 часов, причем начинать лечение следует как можно раньше. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при гриппе, вызванном как виру-

сом типа А, так и вирусом типа В, занамивир сокращает продолжительность заболевания, улучшает состояние больных, предупреждает развитие осложнений. При профилактическом использовании занамивира его эффективность составляет 70-80%.

#### **Побочные явления.**

##### *Занамивир.*

- ✓ Бронхоспазм (у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивным бронхитом).
- ✓ ЦНС: головная боль, головокружение.
- ✓ Другие: синусит.

##### *Осельтамивир.*

- ✓ ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ✓ ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, общая слабость.
- ✓ Другие: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Нежелательные явления, наблюдавшиеся у > 1% детей, получавших осельтамивир, включают следующие явления. Самым частым нежелательным явлением была рвота.

Другие явления, о которых достаточно часто сообщали дети, получавшие лечение осельтамивиром, включали боль в животе, носовое кровотечение, нарушения, связанные с ухом, и конъюнктивит.

Эти явления возникали внезапно, прекращались, несмотря на продолжение лечения, и в подавляющем большинстве случаев не послужили причиной прекращения лечения.

С момента появления на фармацевтическом рынке был назначен почти 40 млн. пациентов. Доказано, что препарат имеет превосходный профиль безопасности.

Смертность среди пациентов, получавших Тамифлю (взрослые и дети), ниже, чем у больных гриппом, которым препарат не назначали.

По данным независимых исследований, при терапии Тамифлю детская смертность снижается на 60-90%.

*Беременность.* У лактирующих крыс осельтамивир и активный метаболит попадают в молоко. Происходит ли экскреция осельтамивира или активного метаболита с молоком у человека, неизвестно.

В настоящее время данных по применению препарата у беременных женщин недостаточно, чтобы оценить тератогенное или фетотоксичное действие осельтамивира фосфата.

С учетом этого, следует назначать во время беременности или лактации только в том случае, если возможные преимущества от его применения превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Занамивир - категория FDA – В. Осельтамивир - категория FDA – С.

*Педиатрия.* Адекватных исследований безопасности занамивира не проводилось у детей до 7 лет, а осельтамивира - безопасность и эффективность у детей до 1 года не установлены, поэтому каждый из препаратов противопоказан для применения в соответствующей возрастной группе.

### **Противопоказания.**

- Гиперчувствительность к занамивиру или озельтамивиру.
- Тяжелая почечная недостаточность – озельтамивир (постоянный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ, клиренс креатинина менее 10 мл/мин).

### **Лекарственные взаимодействия.**

Данные о взаимодействии занамивира и озельтамивира с другими ЛС отсутствуют.

Оба препарата не влияют на выработку антител и не понижают эффективность профилактической вакцинации.

### **Информация для пациентов.**

Внимательно изучить и соблюдать инструкцию о правилах ингаляционного применения занамивира.

Пациенты с бронхолегочными обструктивными заболеваниями, принимающие занамивир, всегда должны иметь при себе быстродействующий бронходилататор ( $\beta_2$ -агонист).

### **Форма выпуска и дозировка.**

Озельтамивир производится компанией F. Hoffmann-LaRoche (Швейцария) под торговой маркой Тамифлю (Tamiflu) в капсулах по 30, 45 и 75 мг и порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь с дозой 12 мг/мл.

Для лечения гриппа назначается по 75 мг два раза в день в течение 5 дней начиная с первого или второго дня с момента появления симптомов гриппа. Увеличение дозы более 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин доза снижается в 2 раза.

Дети > 40 кг или с 8 лет, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 раза в сутки, в качестве альтернативы к рекомендованной дозе суспензии.

Дозировка у детей с 1 года представлена в таблице 13.3.

Таблица 13.3

### **Рекомендованный режим дозирования суспензии для приёма внутрь.**

#### **Дети с 1 года.**

<b>Вес тела</b>	<b>Рекомендованная доза в течение 5 дней</b>
< 15 кг	30 мг два раза в сутки
> 15 - 23 кг	45 мг два раза в сутки
> 23 - 40 кг	60 мг два раза в сутки
> 40 кг	75 мг два раза в сутки

В конце сентября 2007 г. Европейская комиссия одобрила капсулы осельтамивира фосфата (*Tamiflu* — Тамифлю, компания *Hoffmann-La Roche Ltd.*) с дозой препарата 30 и 45 мг для лечения и профилактики гриппа типа А и В у пациентов в возрасте от 1 года и старше. Осельтамивир в дозе 30 и 45 мг был

ранее одобрен Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration —) в июле 2007 г.

По сравнению с ранее одобренными капсулами осельтамивира, содержащими 75 мг препарата, новая дозировка улучшает удобство применения препарата в педиатрической практике.

Кроме того, капсулы характеризуются более длительным сроком хранения, чем порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь (5 vs 2 года).

Принимается внутрь, во время еды или независимо от приема пищи.

У некоторых пациентов переносимость препарата улучшается, если его принимают во время еды.

### **Профилактика.**

Взрослые и дети с 12 лет.

Рекомендованная доза для профилактики гриппа после контакта с инфицированным лицом – по 75 мг 1 раз в сутки внутрь в течение не менее 7 дней. Прием препарата нужно начинать не позднее, чем в первые 2 дня после контакта.

Рекомендованная доза для профилактики во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки; показана эффективность и безопасность препарата при приеме его в течение 6 недель.

### **Индукторы интерферона.**

Индукторы интерферона – разнородная группа синтетических соединений и средств растительного происхождения, способная индуцировать в организме человека продукцию интерферона.

В России применяются оригинальные противовирусные препараты, созданные на основе разработок отечественных исследователей. Наиболее известным из них является арбидол.

### **Арбидол.**

Рандомизированных исследований препарата не проводилось, есть только опыт клинического применения, который свидетельствует о его эффективности и хорошей переносимости.

### **Спектр и механизм действия.**

Оказывает ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В, стимулируя фагоцитоз и антителообразование, а также обладает интерферониндуцирующей активностью и иммуномодулирующими свойствами. Полагают, что препарат препятствует слипанию липидной оболочки вируса с клеточными мембранами. Так же, арбидол стимулирует активность фагоцитарных клеток, стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям.

### **Фармакокинетика.**

Препарат довольно быстро всасывается в ЖКТ. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1–1,5 ч. Частично метаболизируется в печени. Около 40% препарата выводится из организма в неизменном виде, преиму-



щественно с калом. Период полувыведения – 17-21 ч. В течение первых суток выводится около 90% от введенной дозы.

#### **Показания.**

Профилактика и лечение у взрослых и детей: грипп А и В, острые респираторные вирусные заболевания (в т.ч. осложненные бронхитом, пневмонией); вторичные иммунодефицитные состояния.

Комплексная терапия хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции.

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений и нормализация иммунного статуса у взрослых.

#### **Побочные явления.**

Аллергические реакции: сыпь, крапивница и др.

*Беременность.* Адекватных исследований безопасности у беременных не проводилось.

Применение допускается только в случае крайней необходимости.

#### **Противопоказания.**

- ✓ Индивидуальная непереносимость препарата.
- ✓ Аллергические реакции.
- ✓ Возраст до 3 лет.

#### **Лекарственные взаимодействия.**

При назначении с другими лекарственными средствами отрицательных эффектов отмечено не было.

#### **Дозы и способ применения.**

*Взрослые.*

Принимают внутрь до еды. В качестве лечебного средства при гриппе (типов А и В) назначают по 0,2 г 4 раза в день в течение 5 дней. Для профилактики при контакте с больным гриппом принимают по 0,2 г в течение 10—14 дней, а в период эпидемии гриппа и сезонного подъема ОРВИ — по 0,2 г 2 раза в неделю в течение 3 недель.

В случае осложнений гриппа и ОРВИ пневмонией и снижения показателей иммунологического статуса назначают по 0,2 г 4 раза в день в течение 5 дней, затем по 0,2 г 1 раз в неделю в течение 4 недель.

*Дети.*

От 3 до 6 лет в качестве лечебного средства – 50мг; от 6 до 12 лет 100 мг; старше 12 лет – доза взрослого пациента 4 раза в сутки (каждые 6 часов) в течение 5 суток.

Для профилактики при контакте с больным гриппом принимают в возрасте от 3 до 6 лет в качестве лечебного средства – 50мг; от 6 до 12 лет 100 мг; старше 12 лет – доза взрослого пациента, один раз в день в течение 10-14 дней. В период эпидемии гриппа и сезонного подъема ОРВИ принимают в возрасте от 3 до 6 лет в качестве лечебного средства – 50мг; от 6 до 12 лет 100 мг; старше 12 лет – доза взрослого пациента, 2 раза в неделю в течение 3 недель.

#### **Форма выпуска.**

Таблетки, покрытые оболочкой белого или белого с кремоватым оттенком цвета, или капсулы по 0,05 и 0,1 г, в упаковке по 5 и 10 шт.

### **Циклоферон (криданимод).**

Низкомолекулярное вещество, способствующие синтезу эндогенных ИФН.

Используется для лечения гриппа, других респираторных инфекций.

#### **Механизм действия.**

Оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Основными клетками-мишенями являются Т- и В-лимфоциты, стимулирует продукцию альфа-, бета- и гамма-интерферонов (до 60-80 ЕД/мл и выше) лейкоцитами, макрофагами, эпителиальными клетками, а также тканями селезенки, печени, легких, мозга.

Иммуномодулирующий эффект выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного генеза, в т.ч. ВИЧ-обусловленных аутоиммунных заболеваниях.

Отличается низкой токсичностью и отсутствием мутагенных, тератогенных, эмбриотоксических и канцерогенных эффектов.

#### **Спектр активности.**

Эффективен в отношении вирусов гриппа, других респираторных инфекций, клещевого энцефалита, герпеса, цитомегаловируса, ВИЧ, хламидий.

#### **Показания к применению.**

ВИЧ-инфекция, нейровирусные инфекции (серозный менингит клещевой природы, рассеянный склероз, арахноидит), вирусный гепатит (А, В, С, D), цитомегаловирусные инфекции, герпетические инфекции, грипп, ОРВИ.

Иммунодефицитные состояния: (послеоперационный период, ожоги, бронхит, пневмония и др.), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологические заболевания, ревматоидный артрит, реактивный артрит, деформирующий остеоартроз, спондилез, кожные болезни (атопический дерматит, экзема, дерматоз).

#### **Побочное действие.**

Аллергические реакции.

#### **Противопоказания.**

Гиперчувствительность, цирроз печени (в стадии декомпенсации), беременность, период лактации, детский возраст (до 4 лет).

#### **Режим дозирования.**

##### **Внутрь, в/м, в/в.**

*Взрослым* - в/м или в/в, разовая доза - 0.25-0.5 г 1 раз в сутки в течение 2 дней, затем через день.

*Детям* в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки, но не более 250 мг, в течение 2 дней подряд, затем через день; курс – 5 инъекций.

### **Неовир (оксодигидроакридинил ацетат натрия).**

Низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона.

Используются для лечения гриппа, других респираторных инфекций.

Раствор для инъекций вводят внутримышечно, разовая терапевтическая доза составляет 250 мг (1 ампула), на курс лечения — по 250 мг через день (5 инъекций).

### **Тилорон (амиксин, лавомакс, тилаксин).**

Обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом.

#### **Механизм действия.**

Стимулирует образование в организме  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерферонов. Основными продуцентами интерферона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты и нейтрофилы. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов.

После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности - кишечник - печень - кровь через 4-24 ч.

#### **Спектр активности.**

Эффективен против вирусов гриппа, острых респираторных вирусных инфекций, гепатита и герпесвирусов.

#### **Фармакокинетика.**

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60%.

Около 80% препарата связывается с белками плазмы.

Выводится препарат практически в неизменном виде с калом (70%) и мочой (9%). Период полувыведения составляет 48 ч

Не подвергается биотрансформации и не накапливается в организме.

#### **Показания к применению.**

У взрослых для лечения вирусных гепатитов А, В, С, герпетической инфекции, цитомегаловирусной инфекции, в составе комплексной терапии аллергических и вирусных энцефаломиелитов (рассеянный склероз, лейкоэнцефалиты, увеоэнцефалиты и др.), в составе комплексной терапии урогенитального и респираторного хламидиоза, в комплексной терапии туберкулёза лёгких, для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ.

У детей с 7 лет для лечения гриппа и других ОРВИ.

#### **Побочное действие.**

Возможны аллергические реакции, диспепсические явления, кратковременный озноб.

#### **Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к препарату. Период беременности и лактации. Детский возраст (до 7 лет).

#### **Способ применения и дозы для взрослых.**

Препарат принимается внутрь, после еды.

При лечении гриппа и других ОРВИ – первые двое суток болезни по 0,125 г, затем через 48 часов по 0,125 г. На курс лечения 0,750 г.

Для профилактики гриппа и других ОРВИ – 0,125 г один раз в неделю в течение 6 недель.

У детей старше 7 лет при не осложнённых формах гриппа или других ОРВИ, принимают по 0,06 г (1 таблетка) 1 раз в день после еды на 1-й, 2-й, 4-й день от начала лечения.

На курс лечения 0,18 г (3 таблетки).

При возникновении осложнений гриппа или других ОРВИ препарат принимают на 1-й, 2-й, 4-й, 6-й день от начала лечения. На курс лечения 0,24 г (4 таблетки).

#### **Форма выпуска.**

Таблетки, по 0,125 г или 0,06 г, покрытые оболочкой.

#### **Анаферон детский.**

Интерферониндуцирующий препарат, содержащий сверхмалые дозы антител к ИФН  $\gamma$ .

Препарат назначается в первые 2 ч по 1 таблетке каждые 30 мин, затем в первые сутки еще 3 таблетки через равные промежутки времени.

Со вторых суток по 1 таблетке 3 раза в день – до выздоровления.

Разрешен к применению у детей с 6-месячного возраста, может растворяться в воде.

#### **Кагоцел.**

Противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Индуктор синтеза интерферона.

#### **Механизм действия**

Антивирусное действие реализуется через механизм активации цитокинов, подавляемых при вирусном инфицировании.

Является активным индуктором интерферонов (а-, b- и g-ИФН). Кагоцел вызывает образование смеси а- и b- ИФН в концентрациях 32 – 128 ЕД/мл, обладающих высокой противовирусной активностью.

Стимулирует длительную продукцию ИФН. Интерфероновый ответ организма на введение Кагоцела характеризуется пролонгированной циркуляцией интерферона в физиологических концентрациях в кровотоке, продолжающейся до 4-5 суток.

Вызывает продукцию ИФН практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках.

При приеме внутрь одной дозы титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч.

Интерфероновый ответ организма характеризуется продолжительной (до 4-5 сут) циркуляцией интерферона в кровотоке.

Динамика накопления интерферона в кишечнике при приеме препарата внутрь не совпадает с динамикой титров циркулирующего интерферона.

В сыворотке крови содержание интерферона достигает высоких значений лишь через 48 ч после приема, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 ч.

### **Фармакокинетика.**

При приеме внутрь в общий кровоток попадает около 20% введенной дозы препарата.

После приема внутрь через 24 ч накапливается в основном в печени, в меньшей степени - в легких, тимусе, селезенке, почках, лимфатических узлах. Низкая концентрация отмечается в жировой ткани, сердце, мышцах, семенниках, мозге, плазме крови. Низкое содержание в головном мозге объясняется высокой молекулярной массой препарата, затрудняющей его проникновение через ГЭБ.

В плазме крови препарат находится преимущественно в связанном виде: с липидами - 47%, с белками - 37%. Несвязанная часть препарата составляет около 16%. При многократном ежедневном приеме препарата  $V_d$  колеблется в широких пределах во всех исследованных органах, особенно выражено накопление препарата в селезенке и лимфатических узлах.

Выводится, в основном, через кишечник: через 7 сут после приема из организма выводится 88% введенной дозы, в том числе 90% - с калом и 10% - с мочой.

### **Показания.**

- ✓ Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ);
- ✓ Лечение герпеса.

### **Побочное действие.**

Аллергические реакции.

### **Противопоказания.**

- ✓ Беременность;
- ✓ Повышенная индивидуальная чувствительность.

### **Особые указания.**

Наибольшая эффективность при лечении Кагоцелом достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции. В профилактических целях препарат может применяться в любые сроки, в т.ч. и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции.

### **Лекарственные взаимодействия.**

Кагоцел хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками.

### **Режим дозирования.**

Для лечения гриппа и ОРВИ назначают в первые два дня - по 24 мг (2 таб.) 3 раза/сут, в последующие два дня - по 12 мг (1 таб.) 3 раза/сут. Длительность курса - 4 дня (всего на курс - 18 таб.).

Для лечения герпеса назначают по 24 мг (2 таб.) 3 раза/сут в течение 5 дней. Длительность курса - 5 дней (всего на курс - 30 таб.).

Для профилактики гриппа и ОРВИ препарат назначают 7-дневными циклами: два дня - по 24 мг (2 таб.) 1 раз/сут, затем - 5 дней перерыв, потом цикл повторяют. Длительность профилактического курса - от одной недели до нескольких месяцев.

## **Лекарственные формы.**

Таблетки 0,012г

### **Ингавирин.**

Противовирусный препарат.

#### **Механизм действия.**

Противовирусный механизм действия обусловлен подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного NP вируса из цитоплазмы в ядро.

Оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную  $\alpha$ -интерферонпродуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует  $\gamma$ -интерферонпродуцирующую способность лейкоцитов.

Терапевтическая эффективность при гриппе проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении проявлений интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и продолжительности заболевания.

#### **Спектр активности.**

Активен в отношении вирусов гриппа А, аденовирусной инфекции.

В эксперименте *in vitro* и *in vivo* эффективно подавляет репродукцию и цитопатическое действие вирусов гриппа А, аденовирусов.

#### **Фармакокинетика.**

В эксперименте с использованием радиоактивной метки было установлено, что препарат быстро поступает в кровь из ЖКТ и равномерно распределяется по внутренним органам. Стах в крови, плазме крови и большинстве органов достигаются через 30 мин после введения препарата. Величины AUC (площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время") почек, печени и легких незначительно превышают AUC крови (43.77 мкг×ч/г). Величины AUC для селезенки, надпочечников, лимфатических узлов и тимуса ниже AUC крови. Среднее время удержания препарата в крови - 37.2 ч.

При 5-ти дневном курсе перорального приема препарата 1 раз/сут происходит его накопление во внутренних органах и тканях. При этом качественные характеристики фармакокинетических кривых после каждого введения препарата были тождественными: быстрое повышение концентрации препарата после каждого введения и затем медленное снижение к 24 часам.

Препарат не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде.  $T_{1/2}$ , в среднем, составляет 24 ч: за это время выводится 80% дозы препарата. В течение первых пяти часов выводится 34.8% дозы препарата, в последующие часы - 45.2%. С калом выводится 77%, с мочой - 23% дозы препарата.

#### **Показания.**

Грипп (при необходимости - в сочетании с приемом симптоматических средств).

#### **Побочное действие.**

Аллергические реакции.

### **Противопоказания.**

- ✓ Беременность;
- ✓ Детский и подростковый возраст до 18 лет;
- ✓ Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

### **Лекарственное взаимодействие.**

- ✓ Не рекомендуется одновременное применение Ингавирина с другими противовирусными препаратами.
- ✓ Случаев взаимодействия Ингавирина с другими лекарственными средствами не выявлено.

### **Режим дозирования.**

Препарат следует принимать внутрь по 90 мг 1 раз/сут в течение 5 дней, независимо от приема пищи. Прием препарата следует начать с момента появления первых симптомов заболевания, не позднее 36 ч от начала болезни.

### **Формы выпуска.**

Капсулы по 30 мг и 90 мг № 7.

### **Интерфероны.**

Это низкомолекулярные гликопептиды - большая группа иммуностимуляторов. Термин "интерферон" возник при наблюдении за больными, перенесшими вирусную инфекцию. Оказалось, что в стадии реконвалесценции они были защищены, в той или иной степени, от воздействия других вирусных агентов.

В 1957 году был открыт фактор, ответственный за этот феномен вирусной интерференции. Сейчас термином "интерферон" обозначают целый ряд медиаторов.

Значительная роль в противовирусной защите принадлежит системе интерферонов (ИФН), которые формируют защитный барьер намного раньше специфических иммунных реакций, стимулируя клеточную резистентность, делая клетки непригодными для размножения вируса.

Продукция и секреция цитокинов (ИФН  $\alpha$ ,  $\beta$ , интерлейкин-1, 6, 8) развивается очень быстро, одновременно с взаимодействием микроорганизмов с макрофагами, что влияет на последующий специфический иммунный ответ.

Интерфероны выделены из разных видов клеток: ИФН-альфа - из В-лимфоцитов;

ИФН-бета - из эпителиальных клеток и фибробластов;

ИФН-гамма - из Т- и В-лимфоцитов при содействии макрофагов.

Антивирусные свойства в большей степени выражены у ИФН  $\alpha$  и ИФН  $\beta$ , в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные – у ИФН  $\gamma$ .

Посредством реализации этих свойств и сочетания их с функциями ингибирования основных клеточных репродуктивных процессов достигается высокая эффективность и универсальность ИФН как факторов, обеспечивающих защиту организма от широкого спектра инфекционных агентов (вирусы, микроорганизмы).

### **Механизм действия.**

Наиболее общим свойством ИФ следует считать торможение трансляции м-РНК вирусного или клеточного происхождения, то есть начало синтеза вирусспецифических белков, а также распознают и дискриминируют вирусные РНК среди клеточных. Это обуславливает антипролиферативное действие и антивирусный эффект.

ИФ оказывают также иммуностимулирующий эффект путем активации пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов.

В результате может усиливаться продукция иммуноглобулинов.

Антипролиферативный и противовирусный: эффекты интерферона альфа 2А проявляются в нарушении синтеза ДНК и РНК, клеточных белков, в том числе онкогенов.

Противовирусный эффект - в подавлении репликации вируса в инфицированных клетках.

Антипролиферативный эффект - подавление пролиферации клеток.

Антинеопластический эффект - точный механизм не выяснен, вероятно, он связан с перечисленными.

Иммуномодулирующее действие - стимулирование активности макрофагов и специфической цитотоксичности лейкоцитов в отношении клеток-мишеней.

Таблица 13.4

#### Противогриппозные препараты интерферона

Наименование препарата	Форма выпуска	Режим дозирования
«Виферон-1» «Виферон-2» «Виферон-3» «Виферон-4»	суппозитории	У детей до 7 лет «Виферон-1», старше 7 лет – остальные препараты, по 1 суп.-2 раза в день ежедневно 5 дней.
«Гриппферон»	Флакон-капельница-10 мл раствора.	<i>С целью профилактики</i> По 2 капли в каждый носовой ход-2 раза в день, на протяжении всего контакта. <i>С целью лечения</i> У детей до 3-х лет по 2 кап.-3 раза в день, ежедневно 5 дней. Старше 3-х лет по 2 кап.-4 раза в день, ежедневно 5 дней.
«Кипферон»	суппозитории	<i>С целью лечения</i> У детей 1-го года по 1 суп.-1 раза в день, с1-3-х лет, по 1 суп. -2 раза в день, старше 3-х лет, по 1 суп. -3 раза в день, ежедневно 5 -7дней.
«Инфагель»	мазь для наружного применения	Выпускается по 10 тыс.МЕ/г 1 г, 2 г, 3 г, 5 г.



### **Нативный лейкоцитарный интерферон (ИФН альфа) (1000 МЕ/мл).**

Его введение 4–6 раз в день в нос в общей дозе 2 мл в 1–2-й день болезни может способствовать прекращению развития гриппа и ряда других ОРВИ (таб. 13.4).

**Виферон (ИФН альфа на основе масла какао), реаферон (ИФН альфа в сочетании с витаминами Е и С)** в виде ректальных суппозиторий, длительно циркулирует в крови, снижение его уровня в сыворотке начинается лишь через 12 ч. Назначают по 150 000–500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней.

**Гриппферон — рекомбинантный ИФН а-2 (10 000 МЕ/мл)**, в виде назальных капель может применяться у детей от рождения и у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом.

При первых признаках заболевания применяют в течение первых 5 дней: детям от рождения до 1 года — по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день; от 1 до 3 лет — по 2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в день; от 3 до 14 лет по 2 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день; старше 14 лет — по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день.

**Реаферон-ЕС-липид** (ИФН альфа-2b, рекомбинантный, заключенный в липосомы в количестве 0,5 млн МЕ и антиоксиданты — витамины Е и С) предназначен для перорального применения.

### **Противогриппозные препараты местного действия.**

#### **Оксолин.**

#### **Спектр и механизм действия.**

Обладает вирулицидной активностью в отношении герпеса-, рино- и миксовирусов.

В основе механизма действия лежит вирулицидный эффект, т. е. инактивация внеклеточного вируса.

#### **Показания.**

Для лечения аденовирусного кератоконъюнктивита, кератита, пузырькового простого лишая, опоясывающего лишая, бородавок, контагиозного моллюска, чешуйчатого лишая, ринитов вирусной этиологии, а также для профилактики гриппа.

#### **Дозы и способ применения.**

Для лечения аденовирусного конъюнктивита назначают свежеприготовленный 0,2% водный раствор. Закапывают по 2 капли 5–6 раз в день. На ночь закладывают за веки 0,25% оксолиновую мазь.

При герпетических кератитах с обширными изъязвлениями роговицы закапывают в первые 3–4 дня 0,1% раствор по 2 капли 4–5 раз в день и на ночь закладывают 0,25% мазь. По мере эпителизации роговицы применяют 0,2% раствор 4–5 раз в день и 1 раз на ночь 0,25% мазь.

При простом и пузырьковом опоясывающем лишае и контагиозном моллюске на пораженную кожу наносят 1% или 2% мазь 2–3 раза в день до полного выздоровления.

Для удаления бородавок на них наносят 2–3% мазь 2–3 раза в день в течение от 2 недель до 2 месяца.

Для лечения вирусного ринита слизистую оболочку носа смазывают 0,25% или 0,5% мазью 2—3 раза в день в течение 3—4 дней.

В период подъема и максимальной вспышки гриппа (обычно в течение 25 дней) или при контакте с больными гриппом для индивидуальной профилактики рекомендуется ежедневное двукратное (утром и вечером) смазывание слизистой оболочки носа 0,25% мазью.

#### **Побочные явления.**

При применении оксолина в виде мази и капель в отдельных случаях может наблюдаться скоропреходящее жжение слизистой оболочки носа или глаз. При нанесении мази на патологически измененную кожу возможно чувство жжения.

#### **Противопоказания.**

Индивидуальная непереносимость.

#### **Форма выпуска.**

0,25%, 0,5%, 1%, 2% и 3% мазь в тубах по 10 и 30 г; порошок (для приготовления растворов).

## **ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ**

### **Классификация противогерпетических препаратов.**

#### *А. для местного и резорбтивного действия*

ацикловир

валацикловир

фамцикловир

#### *В. для местного применения*

риодоксол

идоксуридин

фоскарнет

пенцикловир

К основным противогерпетическим лекарственным средствам с эффективностью, доказанной в рандомизированных клинических исследованиях, относятся четыре близких по структуре препарата из группы аналогов нуклеозидов – **ацикловир, валацикловир, пенцикловир и фамцикловир**. Причем валацикловир и фамцикловир представляют собой исходно неактивные соединения, которые в организме человека превращаются в ацикловир и пенцикловир, соответственно. Все эти ЛС блокируют синтез ДНК у размножающихся вирусов герпеса, но не действуют на вирусы, находящиеся в латентном состоянии. Для местного применения **ацикловир, пенцикловир, идоксуридин, фоскарнет, тромантадин** и некоторые другие.

#### **Аналоги нуклеозидов.**

#### **Ацикловир.**

**Синоним:** Зовиракс.

Ацикловир является родоначальником противогерпетических препаратов – блокаторов синтеза вирусной ДНК.

#### **Спектр действия.**

Наиболее чувствительны к ацикловиру вирус простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа. Вирус varicella-zoster более чем в 20 раз, а ЦМВ в 470 раз менее чувствителен к ацикловиру, чем ВПГ 1 типа. Резистентность к ацикловиру практиче-

ски не возникает, особенно у людей с нормальным иммунитетом. Ацикловирорезистентные штаммы при умеренном иммунодефиците могут встречаться у 6–8% пациентов, а у пациентов, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, и при СПИДе резистентность возрастает до 17%. Следует учитывать, что ацикловирорезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру. В этом случае препаратом выбора является фоскарнет. Данная лекарственная форма для в/в введения не зарегистрирована в России.

#### **Механизм действия.**

Ацикловир является ациклическим нуклеозидным аналогом дезоксигуанидина. Метаболические превращения происходят в вирусинфицированных клетках. Под влиянием вирусной тимидинкиназы ацикловир превращается в ацикловир-монофосфат, который клеточными киназами подвергается фосфорилированию до ацикловир-дифосфата, а затем он метаболизирует в фармакологически активную форму ацикловир-трифосфат. Последний служит ингибитором вирусной ДНК-полимеразы, предотвращая синтез вирусной ДНК. Ацикловир-трифосфат практически не влияет на метаболизм клетки-хозяина, отличаясь высокой избирательностью к инфицированным вирусом клеткам и низкой токсичностью.

#### **Фармакокинетика.**

Ацикловир используется для перорального и в/в применения. Имеет низкую биодоступность при приеме внутрь - 15–20%, но даже суточная доза 0,8–1,0 г достаточна для подавления ВПГ. Хорошо распределяется в организме. Проникает в слюну, внутриглазную жидкость, вагинальный секрет, жидкость герпетических пузырьков. Проходит через ГЭБ. При местном применении незначительно всасывается через кожу и слизистые оболочки. Экскретируется преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде и выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения – 2–3 ч, у детей младшего возраста - до 4 ч. При почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) период полувыведения значительно возрастает, что требует коррекции доз и режимов введения.

#### **Показания.**

*Применяют внутривенно, перорально и местно.*

Инфекции, вызванные ВПГ 1 и 2 типа:

- Инфекции кожи и слизистых оболочек;
- Офтальмогерпес;
- Генитальный герпес;
- Герпетический энцефалит;
- Неонатальный герпес.

Инфекции, вызванные вирусом varicella-zoster:

- Опоясывающий лишай;
- Ветряная оспа;
- Пневмония;
- Энцефалит.

Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации почек.

Местная терапия: инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ.

### **Побочные явления.**

Ацикловир обычно хорошо переносится. При приеме внутрь возможны тошнота, рвота, понос, головная боль, аллергические реакции, головокружение (чаще у пожилых людей). При внутривенном введении – увеличение содержания мочевины, креатинина и билирубина в сыворотке крови, повышение активности ферментов печени. Вследствие кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при в/в введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией.

У 1–4% пациентов отмечаются тремор, заторможенность, судороги, бред, галлюцинации, экстрапирамидные расстройства. Симптомы обычно появляются в первые 3-е суток лечения, связаны с высоким уровнем ацикловира в сыворотке крови (более 25 мкг/мл) и постепенно исчезают по мере его понижения.

#### *Факторы риска:*

- почечная недостаточность,
- сопутствующее применение других нейротоксичных препаратов, интерферона, метотрексата.
- Вследствие кристаллизации препарата в почечных канальцах у 5% пациентов при в/в введении развивается обструктивная нефропатия, проявляющаяся тошнотой, рвотой, болью в пояснице, азотемией.
- детский возраст,
- быстрое в/в введение,
- большие дозы,
- высокие концентрации ацикловира в плазме,
- обезвоживание, заболевания почек,
- сопутствующее применение других нефротоксичных препаратов (например, циклоспорина).

*Меры профилактики:* обильное питье. Меры помощи: отмена препарата, инфузионная терапия.

При попадании растворов ацикловира в подкожную жировую клетчатку возникает местная реакция. Жжение при нанесении на слизистые оболочки.

### **Противопоказания.**

Индивидуальная непереносимость.

### **Лекарственные взаимодействия.**

- При сочетании ацикловира с аминогликозидами или другими нефротоксичными ЛС возрастает риск неблагоприятного воздействия на почки.
- При сочетании ацикловира с зидовудином увеличивается риск развития нейротоксических реакций.
- При сочетании с циметидином увеличивается концентрация в крови ацикловира.

### **Предупреждения.**

*Беременность.* Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено. Безопасность системной терапии у беременных полностью не доказана. Категория FDA – В.

Ацикловир может с осторожностью применяться у беременных. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. В эксперименте на животных неблагоприятных эффектов у плода (тератогенного, эмбриотоксического) не установлено [USP DI, [www.fda.gov](http://www.fda.gov)].

По данным [fda.gov](http://fda.gov), проведенное фармакоэпидемиологическое исследование 756 беременных женщин, получавших ацикловир в I триместре беременности, показало, что количество зарегистрированных ВПР не превышало общепопуляционный риск (однако, для достоверной оценки степени риска, выборка недостаточна).

В некоторых острых опытах на животных ацикловир для приема внутрь в высоких концентрациях оказывал мутагенное действие.

*Кормление грудью.* Проникает в грудное молоко, поэтому ацикловир и валацикловир следует применять с осторожностью женщинам, кормящим грудью.

*Педиатрия.* Основным препаратом является ацикловир.

#### **Дозировка.**

*Взрослые.* 0,2 г 5 раз в сутки или 0,4 г каждые 8 часов в течение 5 дней.

*Опоясывающий лишай и ветряная оспа.*

У взрослых используют следующие режимы лечения:

Ацикловир – по 0,8 г внутрь 5 раз в сутки в течение 7-10 дней; *или*

Валацикловир – по 1 г внутрь каждые 8 часов в течение 7-10 дней; *или*

Фамцикловир – по 0,25-0,5 г внутрь каждые 8 часов в течение 7-10 дней.

У детей 2-16 лет применяют ацикловир внутрь 20 мг/кг (но не более 800 мг) каждые 6 часов в течение 5 дней.

При тяжелых формах заболевания ацикловир вводят в/в в дозе 5-10 мг/кг у пациентов старше 12 лет, 500 мг/м<sup>2</sup> – у детей от 3 мес до 12 лет и 10 мг/кг – у новорожденных, каждые 8 часов.

#### **Форма выпуска.**

Таблетки по 0,2; 0,4 и 0,8 г в упаковке № 5, 20 и 100; капсулы по 0,2; суспензия 0,2 г/5 мл; флаконы по 0,25; 0,5 и 1,0 г в упаковке № 5 для в/в введения; мазь глазная 3% (30 мг в 1 г) в тубах по 4,5 или 5,0 г; 5% крем (50 мг в 1 г) в тубах по 5 г.

#### **Информация для пациентов.**

Применение противогерпетических препаратов следует начинать как можно раньше, после появления первых симптомов заболевания. Внутрь можно принимать независимо от приема пищи.

Следует строго соблюдать предписанный режим назначений во время всего курса лечения, не прекращать лечение раньше положенного срока. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее. Не принимать ее, если почти наступило время приема следующей дозы (не удваивать дозу).

Применение противогерпетических препаратов не ведет к полному излечению, так как вирус герпеса сохраняется в организме в неактивном (латентном) состоянии.

#### **Валацикловир.**

Отличия от ацикловира: представляет собой пролекарство. Являясь валиновым эфиром ацикловира, в процессе всасывания в ЖКТ и в печени он превращается в ацикловир. Применяется только внутрь; имеет более высокую биодоступность (54%) и более длительный  $T_{1/2}$ ; принимается с меньшей кратностью (2 раза в сутки). Не используется у детей. У пациентов со СПИДом и онкологических больных при приеме в больших дозах иногда вызывает тромботическую микроангиопатию. По переносимости близок к ацикловиру для перорального приема.

#### **Дозировка.**

*Взрослые и дети старше 12 лет:* при слизистокожном герпесе - 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней; при слизистокожном герпесе у пациентов с иммунодефицитом - 1 г каждые 12 ч в течение 5–10 дней; при опоясывающем лишае - 1 г каждые 8 ч в течение 7–10 дней.

При первичном эпизоде генитального герпеса - 0,5 г каждые 12 ч в течение 5 дней.

При рецидивах генитального герпеса - 0,5 г каждые 12 ч в течение 3–5 дней.

При длительной супрессивной терапии рецидивирующего генитального герпеса - 0,5 г каждые 24 ч или по 0,25–0,5 г каждые 12 ч.

*Для профилактики ЦМВ инфекции после трансплантации* - 2 г каждые 6 ч в течение 3 мес.

#### **Форма выпуска.**

Таблетки по 0,5 г.

#### **Пенцикловир.**

По структуре и спектру активности близок к ацикловиру. В пораженных вирусом клетках человека активизируется, превращаясь в пенцикловира трифосфат, который нарушает синтез вирусной ДНК. Но он обладает меньшим сродством к вирусной ДНК-полимеразе, чем фосфорилированный ацикловир. Отличия от ацикловира: эффективен на поздних стадиях *Herpes labialis* (папула, везикула). Применяется только местно; так как при приеме внутрь он имеет очень низкую биодоступность (5%). Создает более высокие внутриклеточные концентрации; имеет более длительный  $T_{1/2}$  (7–20 ч). Экскретируется преимущественно почками, на 60–90% в неизменном виде.

#### **Дозировка.**

*Местно.* Крем наносят на пораженные участки каждые 2 ч (в дневное время) в течение 4 дней.

#### **Форма выпуска.**

Крем 1%.

#### **Фамцикловир.**

Отличия от ацикловира: пролекарство пенцикловира. При всасывании в ЖКТ превращается в пенцикловир, который затем фосфорилируется в клетках, пораженных вирусом. Применяется только внутрь; имеет более высокую биодоступность: при приеме внутрь натошак - 70–80%. Имеет более длительный

$T_{1/2}$ ; принимается с меньшей кратностью (2–3 раза в сутки). Имеет более узкие показания: инфекции, вызванные *H. simplex*: генитальный герпес, слизистокожный герпес; опоясывающий лишай (*Herpes zoster*) у пациентов без иммунодефицита. По профилю безопасности у взрослых фамцикловир близок к ацикловиру. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются головная боль и тошнота.

Валацикловир и фамцикловир при приеме внутрь имеют сравнимую с ацикловиром клиническую эффективность. Ацикловирорезистентные штаммы также устойчивы к валацикловиру и фамцикловиру.

Возможно назначение валацикловира и фамцикловира при беременности только, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Категория FDA – В. Разрешено с осторожностью.

#### **Дозировка.**

*Взрослые:* при слизистокожном и генитальном герпесе - 0,25 г каждые 8 ч (при первичном эпизоде) и 0,125 г каждые 12 ч (при рецидивах) в течение 5 дней. При слизистокожном герпесе у пациентов с иммунодефицитом - 0,5 г каждые 12 ч в течение 5–10 дней.

Для супрессивной терапии генитального герпеса - 0,25 г при нормальном иммунитете и 0,5 г при иммунодефиците каждые 12 ч в течение 1 года и более.

При опоясывающем лишае - 0,25–0,5 г каждые 8 ч в течение 7–10 дней (таб. 12.5).

#### **Форма выпуска.**

Таблетки по 0,25 г.

#### **Фоскарнет (тринатрия фосфоноформат).**

Фоскарнет (тринатрия фосфоноформат) (в России зарегистрирован только крем) является органическим аналогом неорганического пирофосфата.

Образует неактивные комплексы с ДНК-полимеразой герпетических вирусов и ЦМВ. Активен в отношении не только ЦМВ, но и против ВПГ, резистентных к ацикловиру. Фармакокинетика фоскарнета при местном применении не исследована. Показания: инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные ВПГ. Контролируемые клинические исследования не проводились. Вводится в/в, обладает высокой нефротоксичностью.

#### **Идоксуридин.**

Синонимы: офтан Иду.

#### **Спектр действия.**

Противогерпетический препарат, который применяется только в офтальмологии для лечения и профилактики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса.

#### **Механизм действия.**

Идоксуридин, в молекуле которого 5-метил группа заменена йодом, конкурентно включается в молекулу ДНК вместо тимидина, синтезируется дефектная ДНК и блокируется репродукцию вируса.

#### **Показания.**

- ✓ Кератит герпетический, вызванный Herpes simplex, особенно эпителиальная форма, поверхностная «древовидная» форма.
- ✓ Профилактика рецидивов герпетического кератита в раннем послеоперационном периоде после лечебной кератопластики. Длительность терапии не более 3 недель.

#### **Побочные явления.**

- ✓ Раздражение, боль, зуд, краснота, отек, помутнение роговицы, появление пятен или точечных дефектов на эпителии роговицы.
- ✓ Аллергические реакции в редких случаях.

#### **Противопоказания.**

- ✓ Повышенная чувствительность к препарату.
- ✓ Беременность.
- ✓ Не применять при глубоких формах кератита.
- ✓ Соблюдать осторожность при совместном применении с глюкокортикоидами.
- ✓ Неэффективен при аденовирусных конъюнктивитах.

#### **Дозы и способ применения.**

В начале лечения – по 1 капле в инфицированный глаз каждый час днем и через каждые 2 часа – ночью; после улучшения, подтвержденного диагностическими исследованиями – 6 раз в сутки.

#### **Форма выпуска.**

Раствор во флаконах-капельницах по 10 мл. В 1 мл раствора содержится 1 мг идоксуридина.

### **Видарабин.**

#### **Спектр действия.**

Герпес симплекс 1-го и 2-го типов, варицелла зостер, цитомегаловирус, вирусы Эпштейна—Барра.

#### **Механизм действия**

Ингибирует репликацию ацикловир- и ИДУ-резистентных штаммов вируса герпеса. В клетках видарабин под воздействием клеточных ферментов быстро метаболизируется, превращаясь последовательно в моно-, ди- и трифосфат. Видарабин-трифосфат, являясь селективным ингибитором вирусспецифической ДНК-полимеразы, нарушает процесс сборки крупных ДНК-содержащих вирусов.

#### **Фармакокинетика.**

При введении в организм быстро метаболизируется, превращаясь в видарабингипоксантин. Максимальная концентрация препарата в плазме 3—6 мкг/мл. Период полураспада 1,5 ч. Видарабин проникает через гематоэнцефалический барьер и содержится в цереброспинальной жидкости, где период полураспада равен 24 ч.

#### **Показания.**

- ✓ Герпетический энцефалит.
- ✓ Неонатальный герпес.
- ✓ Варицелла зостер.



- ✓ Комплексное лечение системных герпетических инфекций.

**Побочные явления.**

- ✓ В основном в виде диспепсических расстройств (тошнота, рвота, понос) и в снижении массы тела.
- ✓ При передозировке — явления нейротоксичности.
- ✓ В дозе 20 мг/кг в день иногда возможны анемия, лейкопения и тромбоцитопения.

**Противопоказания.**

Беременность, острые заболевания печени и почек, тиреотоксикоз.

**Дозы и способ применения.**

Назначают внутривенно 15 мг/кг в день в течение 10 дней в большом объеме жидкости (от 1,5 до 2,5 л).

**Форма выпуска.**

Ампулы по 0,4 г; в упаковке 10 шт.

**ПРОТИВОЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ.**

**Ганцикловир.**

**Спектр активности.**

Главное клиническое значение заключается в действии на ЦМВ.

**Механизм действия.**

В клетках, пораженных ЦМВ, ганцикловир превращается в активную форму - ганцикловира трифосфат, который ингибирует вирусную ДНК-полимеразу.

**Фармакокинетика.**

Ганцикловир как правило вводится только в/в, реже применяется внутрь.

Ганцикловир для перорального приема имеет более длительный период полувыведения (5 ч), низкую биодоступность (8–9%), поэтому применяется исключительно для поддерживающей (супрессивной) терапии. Практически не метаболизируется и выводится почками.  $T_{1/2}$  составляет 3,5-5 часов.

**Показания.**

- ✓ ЦМВ ретинит у пациентов с иммунодефицитом, включая СПИД.
- ✓ Профилактика ЦМВ инфекции после трансплантации внутренних органов (в/в и внутрь).

**Побочные явления.**

*Гематологические реакции (до 40%):* нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Отмечены случаи тяжелой персистирующей нейтропении, осложненной фатальной инфекцией. Меры профилактики: регулярный контроль картины крови, коррекция дозы в случае необходимости. Меры помощи: отмена препарата, применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

*ЖКТ:* диарея (44%), анорексия, рвота.

*Нервная система:* нейропатия (9%).

*Местные реакции:* флебит, катетер-ассоциированные инфекции. Меры профилактики: вводить медленно, не менее чем за 1 ч.

*Общие реакции:* лихорадка (у 48% пациентов), озноб, потливость, зуд, вторичная бактериальная инфекция.

*У животных описана* мутагенность, тератогенность, нарушения сперматогенеза при приеме больших доз, вплоть до бесплодия.

#### **Предупреждения.**

*Общие.* Эффективность и безопасность ганцикловира не установлена при лечении других форм ЦМВ инфекции (кроме ретинита). Ганцикловир также не применяется у пациентов без нарушения иммунитета.

*Беременность.* Во время лечения ганцикловиром следует рекомендовать женщинам детородного возраста использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его окончания.

В исследованиях на животных выявлена тератогенность препарата. Категория FDA – C. Использовать запрещено.

*Кормление грудью.* При применении ганцикловира следует прекратить кормление грудью.

*Педиатрия.* Использование ганцикловира у детей возможно только в том случае, если польза от его применения превышает потенциальный риск.

#### **Лекарственные взаимодействия.**

- ✓ Повышение концентрации ганцикловира в сыворотке крови вызывают циклоспорин и амфотерицин В.
- ✓ Ганцикловир, в свою очередь, ведет к росту концентрации циклоспорина в крови.
- ✓ Не следует сочетать ганцикловир с имипенемом, ввиду повышения риска развития судорог.

#### **Дозы и способ применения.**

**В/в.** Индукция терапии при ЦМВ ретините и профилактика ЦМВ после трансплантации: 5 мг/кг (при нормальной функции почек) каждые 12 ч в течение 2–3 нед. Поддерживающая терапия: 5 мг/кг каждые 24 ч ежедневно или 6 мг/кг каждые 24 ч 5 дней в неделю. Курс - 3 мес.

**Внутрь.** Профилактика после трансплантации или поддерживающая терапия: 1 г каждые 8 ч во время еды в течение 3 мес.

#### **Форма выпуска.**

Порошок для инъекций 0,5 г во флаконе.

Капсулы 0,25 г.

#### **Валганцикловир.**

Представляет собой пролекарство для перорального приема, которое в организме превращается в ганцикловир.

В отличие от последнего имеет значительно более высокую биодоступность (60%).

#### **ВИРУЛИЦИДНЫЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ.**

##### **Теброфен.**

**Спектр действия.**

Обладает противовирусной активностью в отношении адено- и герпесвирусов.

**Показания.**

- ✓ Лечение вирусных заболеваний глаз — эпидемического аденовирусного кератоконъюнктивита, кератита, вызванного вирусами Herpes simplex и Herpes zoster.
- ✓ Заболевания кожи вирусной этиологии (простой пузырьковый и рецидивирующий герпес, красный плоский лишай, контагиозный моллюск и др.).
- ✓ Удаление плоских и простых бородавок у детей.

**Побочные явления.**

Иногда возможно скоропроходящее жжение

**Противопоказания.**

Индивидуальная непереносимость

**Дозы и способ применения.**

В глазной практике применяют в виде 0,25%, 0,5% и 1% мази. При аденовирусном кератоконъюнктивите за края век закладывают 0,25—0,5—1% мазь 3—4 раза в день. При кератитах, вызванных вирусом Herpes simplex и Herpes zoster, в первые 3—4 дня закладывают мазь 0,25%, в последующие дни — мазь 0,5—1% по 3—4 раза в день. Длительность лечения 2—3 недели.

Для удаления плоских и простых бородавок, а также контагиозных моллюсков сначала втирают салициловую мазь 3-5%, а затем энергично повторно — теброфеновую мазь 5% в течение 2 недель.

**Форма выпуска.**

Мазь 0,25%, 0,5% и 1% по 10 г в тубах (для глазной практики), мазь 2%, 3%, 5% по 30 г (для дерматологической практики) в банках оранжевого стекла.

**Риодоксол.**

**Спектр действия.**

Вирусы герпеса простого 1-го типа, зостер и папиллома.

**Показания.**

- ✓ Вирусные заболевания кожи (герпес простой, герпес зостер, контагиозный моллюск, плоские простые бородавки).
- ✓ Вирусные заболевания слизистых оболочек полости рта (острый афтозный стоматит, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, многоформная экссудативная эритема, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, язвенно-некротический гингивостоматит).

**Побочные явления.**

Возможны легкая гиперемия кожи и ощущение жжения. В этих случаях мазь отменяют.

**Противопоказания.**

Беременность, гирсутизм, телеангиэктазия.

**Дозы и способ применения.**

Мазь наносят на очаги поражения тонким слоем 1—3 раза в день ежедневно в течение 1—4 недель.

**Форма выпуска.**

Мазь 0,25%, 0,5% и 1% в тубах, в банках светозащитного стекла по 30 г.

**Бонафтон.**

**Спектр действия.**

Обладает противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса и некоторых серотипов аденовирусов.

**Показания.**

- ✓ Для лечения герпетического кератита, вирусных заболеваний кожи (герпес простой, опоясывающий, кондилома и др.).
- ✓ Лечение герпетического стоматита, гингивита, герпеса половых органов, остроконечных кондилом у взрослых.

**Побочные явления.**

При местном применении возможны явления раздражения, проходящие после отмены препарата; при приеме внутрь в случае появления поноса или головной боли его отменяют.

**Противопоказания.**

Острые и хронические заболевания желудка, беременность.

**Дозы и способ применения.**

Принимают внутрь (через 1 ч. после еды) по 0,1 г. 3-4 раза в день. Мазь наносят на очаги поражения тонким слоем 1—3 раза в день ежедневно в течение 1—4 недель.

**Форма выпуска.**

Таблетки по 0,025 и 0,1 г. темно-красного цвета, покрытые оболочкой, растворимые в кишечнике; 0,05% глазная мазь в тубах по 10 г; 0,25%, 0,5% и 1% мазь в тубах и стеклянных банках по 30 г.

**Алпизарин.**

Получают из травы копеечника альпийского и желтеющего (из семейства бобовых).

**Спектр действия.**

Вирусы простого герпеса I типа.

**Показания.**

Назначают взрослым внутрь и наружно при простом герпесе кожи и слизистых оболочек.

**Побочные явления.**

В отдельных случаях раздражение кожи и слизистых оболочек.

**Противопоказания.**

- ✓ Индивидуальная непереносимость.
- ✓ Беременность.

**Дозы и способ применения.**

Внутрь принимают (независимо от приема пищи) по 0,1 г (1 таблетка) 3—4 раза в сутки в течение 5—10 дней. Курс лечения 10—30 дней. Одновременно

назначают местные аппликации 5% мази на кожу или 2% мази — на слизистые оболочки. Мазь наносят на пораженные участки кожи без повязки 2-3 раза в день. Продолжительность курса лечения 10—30 дней в зависимости от тяжести и формы заболевания. При рецидиве рекомендуются повторные курсы.

#### **Форма выпуска.**

Таблетки желтовато-зеленого цвета по 0,1 г в упаковке по 20 шт.; 2% или 5% мазь от светло-желтого (2%) до желтого (5%) цвета с зеленоватым оттенком и слабым специфическим запахом в тубах по 10 г (2%) и по 10 или 20 г (5%).

#### **Флореналь.**

#### **Спектр действия.**

Вирусы герпеса простого 1-го типа, герпеса зостер и аденовирусы (типа 3, 7а, 8).

#### **Показания.**

- ✓ Вирусные заболевания глаз: аденовирусный конъюнктивит, герпетический кератоконъюнктивит и кератит.
- ✓ Герпетический стоматит.
- ✓ Дерматозы.

#### **Побочные явления.**

В отдельных случаях возможно умеренно выраженное жжение, кратковременное слезотечение.

#### **Дозы и способ применения.**

Мазь закладывают за веки вначале 3 раза в день, а к концу лечения 1—2 раза в день. Длительность лечения при поверхностных конъюнктивитах 10—14 дней, при глубоких — до 1—1,5 мес. Пленки закладывают за нижнее веко 1—2 раза в сутки.

#### **Форма выпуска.**

Мазь 0,25% и 0,5% в алюминиевых тубах по 10 г, глазные пленки в пеналах-дозаторах по 30 штук или в стеклянных флаконах.

Таблица 13.5

#### **Лечение вирусных инфекций дыхательных путей:**

<b>Инфекции</b>	<b>Препараты</b>
Герпес назальный или оральный	Ацикловир местно 5% крем каждые 2 ч – 5–10 дней Ацикловир внутрь 200 мг 5 раз в сутки – 5–10 дней Валацикловир внутрь 500 мг 2 раза в сутки – 5–10 дней Фамцикловир внутрь 250 мг 3 раза в сутки – 5–10 дней
Опоясывающий лишай (Herpes Zoster)	Валацикловир внутрь 1 г 3 раза в сутки – 7 дней Фамцикловир внутрь 500 мг 3 раза в сутки – 7 дней Ацикловир внутрь 800 мг 5 раз в сутки – 7–10 дней или Ацикловир в/в 5–10 мг/кг 3 раза в сутки – 7–10 дней
ЦМВ – пневмония	Ганцикловир в/в 2,5 мг/кг 3 раза в сутки – 20 дней, затем 5 мг/кг 3–5 раз в 1 нед – 20 доз
Цитомегаловирусная инфекция – ретинит	Ганцикловир в/в 5 мг/кг 2 раза в сутки – 14–21 день
Грипп	Римантадин внутрь 100 мг 2 раза в сутки 5 дней Амантадин внутрь 100 мг 2 раза в сутки 5 дней Озельтамивир внутрь 75 мг 2 раза в сутки – 5 дней

Таблица 13.6

**Чувствительность вирусов к противовирусным препаратам**

Препараты	Вирусы								
	HSV -1	HSV -2	VZ V	С М V	Эп- штейн- Барра	гепатита В	гепатита С	гриппа тип А	гриппа тип В
<b>Аналоги нуклеозидов</b>									
Ацикловир	+	+	+	+	+				
Валацикловир	+	+	+	+	+				
Фамцикловир	+	+	+	+	+	+			
Ганцикловир	+	+	+	+	+				
Видарабин	+	+	+	+	+				
Рибавирин	+	+	+				+	+	+
Ламивудин						+			
<b>Блокаторы М2-каналов</b>									
Амантадин								+	
Ремантадин								+	
<b>Ингибиторы нейроаминидазы</b>									
Озельтамивир								+	+
Зинамивир								+	+
<b>Препараты других групп</b>									
Арбидол								+	+
<b>Интерфероны</b>									
Интерферон- альфа						+	+		
Пегинтерферон						+	+		

## Тестовые задания

1. Укажите антибиотик, не обладающий антисинегнойной активностью:

*Ответы:*

- A. Меропенем (меронем)
- B. Цефазолин (кефзол)
- C. Тикарциллин/клавуланат (тиментин)
- D. Ципрофлоксацин (ципробай, ципросан)
- E. Цефтазидим (фортум)

2. Больной пневмонией, получающий антибактериальное лечение, стал предъявлять жалобы на головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе.

Применение какого антибиотика могло вызвать эти симптомы?

- A. Спирамицин (ровамицин)
- B. Цефуроксим (зинацеф)
- C. Гентамицин (гарамицин)
- D. Ко-тримоксазол (септрин)
- E. Линкомицин (линкоцин)

3. Какие из перечисленных антибиотиков целесообразно использовать при лечении инфекций, вызванных метициллинчувствительным стафилококком?

- A. Бензилпенициллин (пенициллин G)
- B. Ампициллин
- C. Ванкомицин
- D. Амоксициллин
- E. Оксациллин

4. Укажите препарат, являющийся препаратом выбора при лечении инфекций, вызванных метициллинрезистентным стафилококком:

- A. Клиндамицин (далацин)
- B. Метронидазол (трихопол, флагил)
- C. Ванкомицин (ванкоцин)
- D. Ампициллин/сульбактам (уназин)
- E. Имипинем/циластатин (тиенам)

5. Укажите антибактериальные препараты, обладающие антианаэробной активностью:

- A. Гентамицин
- B. Цефазолин
- C. Оксациллин
- D. Метронидозол
- E. Бициллин

6. Активны против атипичных возбудителей (микоплазма, хламидии, легионелла):

- A. Полимиксины
- B. Макролиды
- C. Пенициллины
- D. Аминогликозиды
- E. Нитроимидазолы

7. Ко-тримоксазол является препаратом выбора при лечении:
- A. Пневмоцистной пневмонии у больных с иммунодефицитом
  - B. Дифтерии
  - C. Холангита
  - D. Пневмококковой пневмонии
  - E. Амебной дизентерии
8. Какой антибиотик противопоказан больным, получающим миорелаксанты, или при миастении?
- A. Ампициллин
  - B. Гентамицин
  - C. Эритромицин
  - D. Линкомицин
  - E. Ципрофлоксацин
9. Какие препараты целесообразно использовать для системной терапии кандидозов?
- A. Амфотерицин В
  - B. Интраконазол
  - C. Гризеофульвин
  - D. Кетоконазол
  - E. Нистатин
10. Какой из перечисленных цефалоспоринов III поколения обладает наиболее длительным антибактериальным эффектом?
- A. Цефотаксим (клафоран)
  - B. Цефтриаксон (роцефин)
  - C. Цефтазидим (фортум)
  - D. Цефтизоксим (эпоцеллин)
  - E. Цефоперазон (цефобид)
11. Укажите препараты, дозы которых можно не корректировать при хронической почечной недостаточности:
- A. Гентамицин (гарамицин)
  - B. Цефоперазон (цефобид)
  - C. Цефотаксим (клафоран)
  - D. Цефазолин (кефзол)
  - E. Ванкомицин (ванкоцин)
12. Укажите антибактериальный препарат, не активный в отношении пневмококка:
- A. Азитромицин (суммамед)
  - B. Бензилпенициллин (пенициллин G)
  - C. Цефтриаксон (роцефин)
  - D. Амикацин (амикин)
  - E. Хлорамфеникол (левомицетин)
13. Выберите комбинацию антибактериальных препаратов, обладающую синергизмом действия и безопасностью:
- A. Пенициллины + тетрациклины
  - B. Пенициллины + цефалоспорины



- C. Пенициллины + макролиды
  - D. Пенициллины + линкомицин
  - E. Пенициллины + сульфаниламиды
14. Какие препараты из перечисленных целесообразно использовать при крупозной пневмонии, на фоне черепно-мозговой травмы.?
- A. Офлоксацин (таривид)
  - B. Метронидазол (трихопол, флагил)
  - C. Амикацин (амикин)
  - D. Цефотаксим (клафоран)
  - E. Ципрофлоксацин (ципролет)
15. Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *Salmonella typhi*, являются:
- A. Канамицин
  - B. Тетрациклин
  - C. Доксициклин
  - D. Цефалоспорины;
  - E. Хлорамфеникол
16. Обозначьте антибиотик, действующий на пенициллинрезистентные и метициллинрезистентные штаммы микроорганизмов:
- A. Ванкомицин
  - B. Доксициклин
  - C. Пиперациллин
  - D. Ко-тримаказол
  - E. Клоксацилин;
17. К бактерицидным лекарственным средствам относятся:
- A. Тетрациклины
  - B. Линкомицины
  - C. Сульфаниламиды
  - D. Пенициллины
  - E. Нитрофураны
18. Препарат с наиболее узким терапевтическим коридором:
- A. Амоксициллин;
  - B. Эритромицин;
  - C. Гентамицин
  - D. Цефазолин;
  - E. Офлоксацин;
19. Какой из ниже перечисленных антибиотиков не устойчив к пенициллиназе:
- A. Оксациллин;
  - B. Метициллин;
  - C. Азитромицин;
  - D. Амикацин;
  - E. Феноксиметилпенициллин;
20. Укажите антибиотик мало эффективный для лечения пневмококковой инфекции с высоким уровнем резистентности к пенициллину:
- A. Цефотаксим

- В. Цефтриаксон
  - С. Ванкомицин
  - Д. Карбопенемы
  - Е. Азитромицин
21. Отметьте опасную комбинацию antimicrobных препаратов:
- А. Пенициллины + аминогликозиды
  - В. Аминогликозиды + тетрациклины
  - С. Макролиды + тетрациклины
  - Д. Пенициллины + макролиды
  - Е. Сульфаметоксазол + триметоприм
22. Препаратом выбора при остром отите является:
- А. Офлоксацин
  - В. Гентамицин
  - С. Амоксициллин
  - Д. Ко-тримаксозол
  - Е. Пенициллин
23. При пневмонии легкого течения у беременных препаратом выбора является:
- А. Гентамицин
  - В. Ко-тримаксозол
  - С. Офлоксацин
  - Д. Левомецетин
  - Е. Спирамицин
24. Препарат, обладающий наибольшей безопасностью:
- А. Стрептомицин
  - В. Канамицин
  - С. Амикацин
  - Д. Нетилмицин
  - Е. Тобрамицин
25. Препаратом выбора у больных с муковисцидозом является:
- А. Амоксициллин
  - В. Эритромицин
  - С. Офлоксацин
  - Д. Изониазид
  - Е. Метронидазол
26. Препаратом выбора при острой пневмонии у детей с 1 мес. до 3 мес. является:
- А. Меропенем
  - В. Хлорамфеникол
  - С. Цефуроксим
  - Д. Аугментин
  - Е. Доксициклин
27. Препаратом максимально активным из группы цефалоспоринов III поколения в отношении - *P.aeruginosa*:
- А. Цефазолин
  - В. Цефотетан

- C. Цефуроксим
  - D. Цефотаксим
  - E. Цефтазидим
28. Метициллинрезистентным препаратом является:
- A. Оксациллин
  - B. Диклоксациллин
  - C. Линкомицин
  - D. Рифампицин
  - E. Гентамицин
29. Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных *H.influenzae*, является:
- A. Цефаклор
  - B. Оспен
  - C. Линкомицин
  - D. Эритромицин
  - E. Бисептол
30. Обозначьте комбинацию антибиотиков, действующих на анаэробную флору:
- A. Пенициллины + аминогликозиды
  - B. Аминогликозиды + метронидазол
  - C. Макролиды + амингликозиды
  - D. Пенициллины + макролиды
  - E. Сульфаметоксазол + триметоприм

**Эталоны ответов:**

1. B
2. C
3. E
4. C
5. D
6. B
7. A
8. B
9. A
10. B
11. B
12. D
13. B
14. D
15. D
16. A
17. D
18. C
19. E
20. A
21. A
22. C
23. E
24. D
25. C
26. D
27. E
28. D
29. A
30. B

## Список литературы.

1. Ахметова Л.И., Розанова С.М. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в г. Екатеринбурге. Информационное письмо. Уральская ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии совместно с Лабораторией микробиологии Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребёнка. Екатеринбург. - 2000. – с. 31.
2. Боронина Л.Г., Блинова С.М. Антибиотикорезистентность штаммов *H. influenzae*, выделенных в Екатеринбурге в 2000-2005гг. у детей с инфекцией различной локализации. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. – Т. 9, № 2. - С. 187-193.
3. Дворецкий Л.И. Какой антибиотик следует назначать больному с инфекциями нижних дыхательных путей? // Врач. - 2007. - № 6. - С. 63-67.
4. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д., и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. - Т. 4, № 4. – с. 325-336.
5. Каманин Е.И., Стецюк О.У. Инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 257с.
6. Ключников П.И. Перспективы развития больниц: аналитический обзор. // Главный врач.- №5. - 1998. - с.14-20.
7. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. Т. 2, № 3. – с. 74-81.
8. Определитель бактерий Берджи. рук-во / Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уильямса. 9-е изд. В 2 т. Пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина. М.: Мир, 1997. с. 1084.
9. Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. / Под ред. Л.А. Баранова и Л.С. Страчунского. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2007. – Т.9, № 3. - С. 200-210.
10. Практическое руководство по антиинфекционной терапии: Рук. для врачей /Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
11. Рациональная антимикробная фармакотерапия: рук-во / Под ред. В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. М.: Литтерра, 2003. 1008с.
12. Сазыкин Ю.О. П. Эрлих и начало современной антимикробной химиотерапии. // Антибиотики и химиотер. – 1999. Т.44, №12. – с.5-14.
13. Синопальников А.И. Современные рекомендации по ведению больных внебольничной пневмонией: критический анализ // Клиническая

микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. – Т. 5, № 3. - с. 24-29.

14. Синопальников А.И. Современные рекомендации по ведению больных внебольничной пневмонией: критический анализ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. – Т. 5, № 3. - с. 24-29.

15. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А., группа исследователей проекта СтЭнт. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 2. – с. 157-163.

16. Allegra L., Blasi F., de Bernardi B., et al. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebocontrolled randomized study. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol.14. P.149-155.

17. Bailey R.R. Single dose monuril for the treatment of women with bacterial cystitis. 2002. p. 42.

18. Balter M.S., La Forge J., Low D.E., et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. // *Can. Respir. J.* – 2003. - Vol. 10. - P. 248-58.

19. Blasi F., Ewig S., Torres A., et al. A review of guidelines for antibacterial use in acute exacerbations of chronic bronchitis. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. - Vol. 19. – P. 361-9.

20. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. // *Thorax.* 2001. Vol. 56, Suppl. 6. P. 151-164.

21. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. // *Thorax.* 2004. Vol. 59, Suppl. 1. P.1232.

22. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. - Vol. 38. - 994-1000.

23. Diederens B.M., van der Valk P.D., Kluytmans J.A., et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur. Respir. J.* – 2007. - Vol. 30. – P. 240-44.

24. Grudinina S.V., Sidorenko S.V., Rezvan S.P., Kotosova L.K., Krotova L.A., Tishkov V.I., Fedorchuk V.V. Five year surveillance of *Streptococcus pneumoniae* resistance in Moscow, Russia. 43rd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September, 2003, p.132. Abstract: C2-945.

25. Gruneberg R.N. Global surveillance through PROTEKT: The first year. // *J. Chemother.* - 2002. - Vol.14, Suppl. 3. - P. 9-16.

26. Guillebaud J. Contraception: your questions answered, London, Churchill Livingstone, (revised edn) 1991, pp293-4.

27. Holt J.G. Bergey's manual of determinative bacteriology. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.;
28. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial stepdown therapy. // Clin. Drug Invest. – 1996. – Vol. 11, Suppl. 2. – P. 1-9.
29. Johnson A.P., Warner M, Livermore D.M. Activity of linezolid against multi-resistant gram-positive bacteria from diverse hospitals in the United Kingdom. // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol.45. – P. 225-230.
30. Kahlmeter G. An International Survey of the Antimicrobial Susceptibility of pathogens from Uncomplicated Urinary Tract Infections: the ECO-SENS Project. // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 69-76.
31. Kozlov R.S., Bogdanovitch T.M., Appelbaum P.C., Ednie L., Stratchounski L.S., Jacobs M.R., Bozdogan B. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia. // Antimicrob Agents Chemother. – 2002. - № 46. p 2963-8.
32. Montejo M., Aguirrebengoa K., Ugalde J. et al. Bergeyella zoohelcum bacteremia after a dog bite. // Clin. Infect. Dis. – 2001. - Vol. 33. – P. 1608–1609.
33. Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover R.H., editors. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington, D.C.: ASM Press; 1995.
34. Nathwani D. Cost-effectiveness considerations for combination therapies. In: Antibiotic combination therapy - the role of ciprofloxacin. // Cambridge Medical Publications. – 1997. p. 19.
35. Pauwels R.A. et al., National Heart, Lung, and Blood Institute, World Health Organization, 2008. p. 131.
36. Quintiliani R., Cooper B., Briceland L. et al. Economic impact of streamlining antibiotic administration. // Am. J. Med. – 1987. - Vol. 82, Suppl. 4A. – P.391-394.
37. Raybak M.I. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. // Clin. Microbiol. Infect. – 2006. - Vol.12, Suppl. 1. – P.24-32.
38. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. // Chest. - 2000. - Vol.117. - P. 1638-1645.
39. This Official Statement of the American Thoracic Society was approved by the ATS Board of Directors March 9, 2001. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - Vol.163. - P. 1730-1754.