

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Е.Б. Букреева, Т.Г. Мельник

Антибактериальная терапия в практике врача

Учебное пособие

Томск
Сибирский государственный медицинский университет
2012

УДК 616.1/4-085:615.281.9](075.8)
ББК-52*Р41-Р73я73
Б 906

Б 906 Букреева Е. Б., Мельник Т. Г. Антибактериальная терапия в практике врача: учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2012. – 67 с.

В учебном пособии в сжатом виде изложены современные представления об основных группах антибактериальных препаратов, дана классификация антибактериальных препаратов. Кратко представлена информация о фармакодинамике основных антибактериальных препаратов, освещены некоторые вопросы фармакокинетики антибиотиков, четко даны показания и обозначены противопоказания для применения антибиотиков в клинической практике, изложены основные принципы рациональной антибактериальной терапии, даны рекомендации по применению антибактериальных препаратов при некоторых наиболее частых воспалительных заболеваниях в практике врача.

В пособие включены тестовые задания и ситуационные задачи.

Учебное пособие соответствует Госстандарту и предназначено для слушателей системы послевузовского профессионального образования врачей.

Рецензенты:

Зав. кафедрой поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ,
профессор **Л.И. Тюкалова**

Профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО СибГМУ **В.Ф. Цхай**

*Утверждено и рекомендовано к печати центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития РФ
(протокол № 1 от 28.03.2012 г.)*

© Сибирский государственный медицинский университет, 2012

© Е.Б. Букреева, Т.Г. Мельник, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	5
Глава 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ...	7
1.1. Бета- лактамные антибиотики.....	8
1.2. Макролиды.....	16
1.3. Фторхинолоны.....	20
1.4. Аминогликозиды.....	25
1.5. Тетрациклины.....	29
1.6. Гликопептиды.....	32
1.7. Оксазолидиноны.....	34
1.8. Линкозамиды	35
1.9. Нитромидазолы.....	37
Глава 2. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	39
Глава 3. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	
3.1. Антибактериальная терапия при обострении.....	46
ХОБЛ	
3.2. Лечение внебольничных пневмоний.....	46
3.3. Антибактериальная терапия при остром стрептококковом тонзиллите (ангина) и фарингите.....	50
3.4. Эрадикационная терапия при наличии <i>H. Pylori</i> - ассоциированной язвенной болезни.....	51
3.5. Антибактериальная терапия при обострении хронического пиелонефрита.....	53
Тестовые задания	55
Ситуационные задачи	62
Ответы к тестовым заданиям.....	65
Ответы к ситуационным задачам	65
Список литературы.....	66

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	–	антибактериальные препараты
АГ	–	аминогликозиды
БПЦ	–	бензилпенициллин
БЦ	–	бактерицидный
БС	–	бактериостатический
ВП	–	внебольничная пневмония
ГЭБ	–	гематоэнцефалический барьер
ИЭ	–	инфекционный эндокардит
МБК	–	минимальная бактерицидная концентрация
МПК	–	минимальная подавляющая концентрация
MRSA	–	метициллинрезистентный стафилококк
НФТХ	–	нефторированные хинолоны
ПЦ	–	пенициллины
R	–	резистентность
C	–	концентрация
ФХ	–	фторхинолоны
ХБ	–	хронический бронхит
ХОБЛ	–	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦС	–	цефалоспорины

ВВЕДЕНИЕ

Антимикробные лекарственные средства занимают одно из ведущих мест в фармакотерапии как по номенклатуре препаратов, так и по частоте их применения. Это связано с тем, что возбудители инфекционных заболеваний отличаются большим разнообразием и разной природной чувствительностью к антимикробным препаратам. Микроорганизмы способны вызывать инфекции любой локализации: в дыхательных и мочевыводящих путях, коже и мягких тканях, ЦНС, желудочно-кишечном тракте, а также могут осложнять течение любых заболеваний (хирургических, гинекологических, легочных, офтальмологических и т.д.). Вместе с тем антибактериальная терапия в настоящее время находится в критическом периоде своего развития, что, с одной стороны, объясняется ростом антибиотикорезистентности, а с другой – снижением вложений в разработку новых классов антибиотиков. Тем не менее, со временем происходит пополнение арсенала антибактериальных препаратов, знание которых – необходимое слагаемое успешной деятельности современного врача.

Все антимикробные лекарственные средства можно разделить на 5 групп по преимущественной активности: антибактериальная, противотуберкулезная, противопротозойная, противовирусная, противогрибковая. При этом если препараты первых 3 групп объединены по их преимущественной активности (некоторые средства могут оказывать действие на микобактерии, простейшие и бактерии), то последние 2 группы состоят из препаратов со специфической активностью только в отношении грибов или вирусов.

Реально в клинической практике используется около 110 антибактериальных препаратов, из них бета-лактамов – 44, аминогликозидов – 6, гликопептидов – 2, макролидов – 8 и т.д.

Для большинства врачей и населения в целом назначение и прием антибиотиков является таким же привычным делом, как анальгетиков и жаропонижающих средств, чему способствует их безрецептурный отпуск. Вместе с тем уникальность антибиотиков заключается в том,

что со временем их эффективность уменьшается, так как в процессе лечения микроорганизмы приобретают лекарственную устойчивость, а обуславливающие ее возникновение факторы резистентности передаются от одних микроорганизмов к другим.

В последнее время публикуется достаточно много материалов по антибактериальной терапии. Однако врачу не всегда просто ориентироваться в этом потоке информации. В своем учебном пособии мы решили облегчить работу именно практикующих врачей, предоставив краткую информацию по наиболее актуальным, с клинической точки зрения, группам антибактериальных препаратов. Кроме того, во втором разделе пособия приводятся рекомендации по выбору рациональной антибактериальной терапии при некоторых (наиболее частых) воспалительных инфекционных процессах в практике врача.

ГЛАВА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГРУПП АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Группа антибактериальных препаратов является самой большой по числу лекарственных средств (только в период за 1999-2000 гг. зарегистрировано 387 генерических препаратов), которые разделены на подгруппы по химическому строению (рис. 1).



Рис.1. Классификация антибактериальных препаратов

Выделяют бета-лактамы (имеют в своей структуре бета-лактамное кольцо), макролиды (имеют макроциклическое лактонное кольцо), аминогликозиды (аминосахара, соединенные гликозидной связью с агликоновым фрагментом) и т.п. На химическое строение указывают названия других групп, группа «другие лекарственные средства» состоит из отдельных препаратов разного химического строения.

1.1. Бета-лактамные антибиотики

Пенициллины

Классификация пенициллинов

Препараты	Основные показания
*Природные	
Бензилпенициллин (пенициллин)	Менингит (20-30 млн ЕД) ИЭ (+АГ) Клостридиальная инфекция (газовая гангрена, столбняк)
Бензатин бензилпенициллин (Бициллин-1, эстенциллин, ретарпен) БЦ-3, БЦ-5 не имеют преимуществ перед бензатин БПЦ	Вторичная профилактика ревматизма (2,4 млн ЕД 1 раз в 3 нед) Вторичная профилактика рецидивирующей рожи (2,4 млн ЕД 1 раз в 3-4 недели 2 года) Сифилис
Феноксиметилпенициллин	Нетяжелые амбулаторные инфекции (тонзиллит, фарингит)
Полусинтетические	
Антистафилококковые – оксациллин	Стафилококковые инфекции (кроме MRSA) кожи и мягких тканей, костей и суставов, ИЭ, абсцесс мозга, инфекции дыхательных путей
* Расширенного спектра (аминопенициллины)	
Ампициллин	Острые неосложненные внебольничные инфекции дыхательных и мочевых путей ИЭ (+ АГ), сепсис энтерококковой этиологии Менингит (менингококк, гемофильная палочка, листерии) Дизентерия

Амоксициллин (Флемоксин – солютаб)	Острые инфекции ЛОР органов (синусит, средний отит), нетяжелые ВП, обострения ХБ, ХОБЛ, эрадикация <i>H. pylori</i> болезнь Лайма
<i>Антисинегнойные</i>	
Карбоксипенициллины – карбенициллин, тикарциллин	Активны в отношении <i>Ps. aeruginosa</i> Азлоциллин = пиперациллин > мезлоциллин = тикарциллин > карбенициллин ! много R штаммов Поэтому всегда в сочетании с АГ либо ФХ
Уреидопенициллины – азлоциллин, мезлоциллин, пиперациллин	
<i>Ингибиторозащитные</i>	
Амоксициллин – клавуланат (Аугментин, амоксиклав внутрь, в/в)	Острый и хронический синусит. Внебольничная и госпитальная пневмонии.
Ампициллин – сульбактам (уназин, сулациллин)	Острый холецистит, холангит, пиелонефрит, цистит, интраабдоминальные и тазовые инфекции. Инфекция кожи и мягких тканей, костей, суставов Сепсис. Профилактика хирургической инфекции (операции на кишечнике, органах малого таза)
Тикарциллин – клавуланат (в/в)	Госпитальная пневмония, муковисцидоз, интраабдоминальные и тазовые инфекции, сепсис
Пиперациллин – тазобактам (в/в)	
<i>Комбинированные</i>	
Ампициллин + оксациллин (ампиокс, оксамп) - применяться не должен	

* - разрушаются β -лактамазами стафилококка

Общие свойства пенициллинов

- БЦ действие
- Низкая токсичность
- Выведение в основном через почки
- Широкий диапазон дозировок
- Перекрестная аллергия между всеми ПЦ и частично ЦС и карбапенемами:
 между ПЦ и ЦС I-II поколения – 5-10%,
 ПЦ и карбапенемами > 50%

При аллергии на ПЦ можно назначить ЦС III-IV поколения и монобактамы.

Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина

Показатели	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против пневмококка <i>H. pylori</i> сальмонелл шигелл	++	+++
	+	+++
	++ / +++	+++
	+++	+
Путь введения	Внутрь, в/м, в/в	Внутрь
Биодоступность при приеме внутри	40%	90%
Влияние пищи на биодос- тупность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий	Высокий
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Нежелательные реакции	Диарея – часто	Диарея – редко

Цефалоспорины

Классификация цефалоспориновых антибиотиков

Препараты

Поколения ЦС	Парентеральные	Оральные
I	Цефазолин	Цефалексин Цефрадин Цефадроксил Цефаклор
II	Цефуроксим Цефамандол <u>Цефамициновые:</u> Цефоксетин ¹ Цефотетан ¹ Цефметазол ¹	Цефуроксим ак-сетил
III A*	Цефтриаксон (тороцеф) Цефотаксим	Цефиксим ² Цефтибутен ²
III B**	Цефтазидим Цефоперазон (цефоперазон-сульбактам)	
IV	Цефепим (Максипим)	

III A* – препараты с высокой активностью в отношении *Streptococcus* spp. и энтеробактерий;

III B** – препараты, активные в отношении синегнойной палочки;

1 – препараты, активные в отношении анаэробных микроорганизмов;

2 – препараты с **невысокой** активностью в отношении стафилококков и пневмококков.

Показания, применение

Поколения	Препараты	Основные показания	Возможное применение
I	Цефазолин	Интраоперационная Профилактика. Стафилококковая инфекция (альтернатива оксациллину)	Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей. Острый гематогенный остеомиелит. Острый гнойный артрит
I	Пероральные	Нет	Нет
II	Цефуроксим	Интраоперационная профилактика ВП нетяжелого течения. Инфекция мочевыводящих путей без сепсиса	Вторичный перитонит (+АГ±метронидазол). Послеоперационная раневая инфекция без сепсиса (+АГ)
	Цефамициновые	Инфекции малого таза Интраоперационная профилактика в гинекологии	Вторичный перитонит (+АГ)
II	Пероральные (Цефуроксим аксетил)	ВП нетяжелого течения. Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	Инфекционное обострение ХБ
III А	Цефтриаксон (тороцеф) цефотаксим	ВП тяжелого течения (+макролид) Менингит Госпитальная пневмония (внеОРИТ) Осложненные инфекции мочевыводящих путей. ВБ абдоминальные инфекции (+метронидазол)	ИЭ. Воспалительные заболевания органов малого таза (+метронидазол). Послеоперационная раневая инфекция (+линкомицин или метронидазол)
III Б	Цефтазидим цефоперазон	Вентилятор-ассоциированная пневмония (±АГ). Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> (+АГ). Инфекции у онкогематологических больных	Инфекции желчевыводящих путей (цефаперазон). Пневмония у больных муковисцидозом. Панкреонекроз (цефоперазон + метронидазол)
III	Пероральные	нет	Нетяжелые инфекции мочевыводящих путей
IV	Цефепим (Максипим)	Инфекции в отделениях интенсивной терапии Госпитальные абдоминальные инфекции (+метронидазол). Инфекции, вызванные <i>P. aeruginosa</i> (+АГ) Нейтропеническая лихорадка	Госпитальные инфекции, вызванные грам(-) бактериями, резистентными к цефалоспорином III поколения. Панкреонекроз (+ метронидазол)

Сравнительная активность in vitro цефалоспориновых антибиотиков

Поколения ЦС	Активность в отношении		Устойчивость к β -лактамазам грам (-) бактерий	
	Грам+	Грам-	β -л широкого спектра	β -л расширенного спектра
I	++	-	-	-
II	++	+	+/-	-
III	+	++	+	-
IV	++	++	++	+

Место цефалоспоринов в схемах антибактериальной терапии инфекции в стационаре

Общие антимикробные свойства цефалоспоринов

- Быстрое БЦ действие
- МБК = 3-4 МПК
- БЦ эффект зависит от времени превышения МПК, а не от величины максимальных концентраций
- Незначительный ПАЭ
- Не проникают внутрь клеток макроорганизма
- Природная устойчивость – микоплазма
- Отсутствие клинической активности:
 - энтерококки
 - MRSA стафилококки
 - хламидии
 - легионеллы

Нереносимость цефалоспоринов

- ЦС не обладают нефротоксическим действием
- ЦС не обладают тератогенным или эмбриотоксическим действием и безопасны для плода
- Случаи грибковой суперинфекции у иммунокомпетентных больных редки
- Псевдомембранозный колит (ЦС IV- 1%)
- Геморрагический синдром (цефоперазон)
- Флебиты (1%)

Карбапенемы

Общие свойства карбапенемов

- БЦ действие: активны в отношении большинства Грам(+) и Грам(-) бактерий, действуют на анаэробы
- ПРЕПАРАТЫ РЕЗЕРВА, при угрожаемых жизни инфекциях – препараты первой линии
- Характеризуются большей устойчивостью к действию бета-лактамаз по сравнению с другими бета-лактамными АБ
- Постантибиотический эффект в отношении Гр (-) бактерий
- Выведение в основном через почки
- Низкий уровень резистентности микрофлоры
- Низкая токсичность

Показания и особенности

Препараты, доза, г	Основные показания	Особенности ЛС
Имипенем / цила- статин 0,5 г; 0,75 г в/в медленно! 0,5-1,0 г 3-4 р/сут	Тяжелые и опасные для жизни госпитальные инфекции, в т.ч. в ОИ-ТиР, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой. Осложненные пневмонии. Инфекции костей и суставов. Инфекции на фоне нейтропении. Эндокардит.	Нейротоксичен. Не применяется при менингите
Меропенем 0,5, 1,0 г в/в 0,5 – 1,0 г 3 р/сут при менингите – 2,0 г каждые 8 ча- сов	Тяжелые и опасные для жизни госпитальные инфекции. Осложненные пневмонии. Вторичные гнойные менингиты. Инфекции на фоне нейтропении	Отличие от имипене- ма: - несколько более ак- тивен в отношении Гр ; (-) бактерий - несколько менее ак- тивен в отношении стафилококков, стрептококков; - не инактивируется в

		почках; - не обладает просудорожной активностью; - реже вызывает тошноту и рвоту
Эртапенем 1,0 1 раз в сут в/в или в/м	Тяжелая и осложненная внебольничная пневмония. Госпитальные пневмонии вне ОИТиР. Абдоминальные инфекции. Острые инфекции органов малого таза. Инфекции кожи и мягких тканей. Уроинфекции	Отличие от имипенема: - более высокая активность в отношении энтеробактерий - менее активен в отношении синегнойной палочки - высоко активен в отношении анаэробов - однократное введение всей суточной дозы препарата

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции
- Флебиты, тромбофлебиты
- ЖКТ: тошнота, рвота, редко псевдомембранозный колит
- ЦНС: головокружение, нарушение сознания, тремор, судороги (имипенем)
- Гипотензия

Монобактамы

Препараты, доза, г	Основные показания	Особенности ЛС
Азтреонам 0,5; 1,0 в/в, в/м, 1-2 г 4 р/сут, при синегнойной инфекции до 12 г/сут	Препарат резерва при инфекциях, вызванных аэробными Гр (-) бактериями, устойчивых к АГ, ЦС, уреидопеницилинам. Инфекции мочевыводящих путей	Проникает через ГЭБ. Не действует на Гр (+) кокки, анаэробы. Ацинетобактер назначают в комбинации с препаратами, активными в отношении Гр(+) кокков и анаэробов

1.2. Макролиды

<u>Полусинтетические</u>		<u>Природные</u>
<i>Азитромицин</i>	<i>Кларитромицин</i>	<i>Джозамицин</i>
Азитрокс	Биноклар	<i>Мидекамицин</i>
Зитролид	Клабакс	Макропен
Сумамед	Клацид	<i>Олеандомицин</i>
Хемомицин	Фромилид	<i>Спирамицин</i>
	<i>Рокситромицин</i>	Ровамицин
	Рулид	<i>Эритромицин</i>

Чувствительность микроорганизмов к макролидам

Чувствительные	Высокоустойчивые
Грам (-)	
<i>C. pneumoniae</i>	MRSA
<i>C. trachomatis</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Legionella spp.</i>	
<i>M. catarrhalis</i>	
<i>M. pneumoniae</i>	
<i>B. pertussis</i>	
<i>N. gonorrhoeae</i>	
<i>T. gondii</i>	
<i>U. urealyticum</i>	
<i>H. pylori</i>	
Грам (+)	
<i>S. aureus</i> MS	<i>E. coli</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Salmonella spp.</i>
<i>S. viridans</i>	<i>Shigella spp.</i>
<i>C. diphtheriae</i>	
Микобактерии	
<i>M. avium</i>	
<i>M. leprae</i>	

Показания для назначения макролидов

Основные показания

- Внебольничная пневмония

Возбудители

- *C. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*

- Обострение ХБ, ХОБЛ
- Хламидиоз, микоплазмоз
- Легионеллез
- Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (язва, гастрит)
- Токсоплазмоз беременных и новорожденных
- Дифтерия
- Коклюш
- S. pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae (азитромицин)
- H. pylori (кларитромицин)
- T. gondii (спирамицин, азитромицин)
- C. diphtheriae
- B. pertussis

Дополнительные показания

- Тонзиллит, фарингит
- Острый средний отит, острый синусит
- Угревая сыпь
- Гонорея, сифилис (при непереносимости пенициллинов)
- Атипичные микобактериозы у ВИЧ-инфицированных (спирамицин)
- Офтальмологические инфекции, трахома
- Периодонтальные инфекции (спирамицин)

Возбудители

- S. pyogenes
- S. pyogenes, M. catarrhalis, M. pneumoniae, S. aureus MS
- S. pyogenes, S. aureus MS
- N. gonorrhoeae, T. pallidum
- M. avium

Общая характеристика макролидов

- Максимальная активность – Г(+) кокки и внутриклеточные патогены
- Относятся к числу наименее токсичных антибиотиков
- Б/С / Б/Ц → S. pneumoniae
S. pyogenes

Возбудители коклюша, дифтерии

- С в тканях > С в крови
- С в/клеточная > С внеклеточная
- Плохо проникают через ГЭБ
- Проникают в грудное молоко

- Длительный постантибиотический эффект
- Иммуномодулирующее действие
- Противовоспалительное действие
- МПК не всегда коррелирует с клинической эффективностью
- Принципиальных различий между препаратами нет, но существует проблема биодоступности и переносимости: лучшая переносимость у **рокситромицина, спирамицина**
- Элиминация осуществляется желчью, коррекция дозы при ХПН – **klarитромицин, рокситромицин**

Лекарственные взаимодействия по степени угнетения

1. Лекарственные взаимодействия основаны на угнетении макролидами цитохрома – P450 в печени:



Кларитромицин > эритромицин > джозамицин = мидекамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин



Повышают концентрацию непрямых антикоагулянтов, теофиллина, циклоспорина, карбамазепина

2. Не рекомендуются сочетания макролидов с **астемизолом** и **терфенадином**



Удлинение интервала Q-T, нарушение ритма

Побочные эффекты макролидов

1. Стимуляция моторики ЖКТ (тошнота, рвота, диарея): максимальная – эритромицин, минимальная – спирамицин, джозамицин, рокситромицин.
2. Острый холестатический гепатит (эритромицин, кларитромицин).
3. Обратимое снижение слуха (большие дозы эритромицина, кларитромицин).
4. Удлинение интервала Q-T (эритромицин, спирамицин).
5. Аллергические реакции (редко).
6. Острый интерстициальный нефрит (редко).
7. Тромбофлебит при внутривенном введении.

Противопоказания

1. Гиперчувствительность немедленного типа.

2. Беременность.

(Можно - эритромицин, спирамицин, в случае крайней необходимости – азитромицин).

3. Грудное вскармливание.

Применение макролидов для профилактики инфекций

Препараты	Основные показания
Эритромицин	1. Селективная деконтаминация кишечника перед колоректальными операциями (кишечно-растворимые формы). 2. Санация носителей <i>C. diphtheria</i>
Рокситромицин	Профилактика ИЭ в группах риска при непереносимости пенициллинов
Азитромицин	1. Для предотвращения вспышек ВП в организованных коллективах (военнослужащие), вспышек малярии в эндемических очагах. 2. С целью санации носителей <i>N. meningitidis</i>
Спирамицин	1. Профилактика инфицирования плода <i>T. Gondii</i> . 2. Назначают лицам, контактирующим с больными менингококковым менингитом
Кларитромицин, рокситромицин, азитромицин	1. Длительная профилактика МАС-инфекций у больных СПИДом с выраженным снижением уровня CD4-лимфоцитов. 2. Профилактика церебрального токсоплазмоза

1.3. Фторхинолоны

Общая характеристика фторхинолонов (ФХ)

1. БЦ действие
2. Широкий спектр антимикробной активности
3. Хорошая переносимость
4. Даже при длительных курсах не обладают нефро-, гепато- и ототоксическим действием
5. Выраженный постантибиотический эффект
6. Резистентность (R) бактерий к ФХ развивается медленно
7. R, возникшая к какому-то одному ФХ, распространяется на все препараты этой группы, но если R имеется к НФТХ, то ФХ остаются активными препаратами.

При непереносимости НФТХ (гиперчувствительность к препаратам класса хинолонов) применение ФХ ПРОТИВОПОКАЗАНО

Спектр антимикробной активности фторхинолонов(ФХ)

<u>Широкий спектр действия</u>	<u>Не чувствительны к ФХ</u>
<ul style="list-style-type: none">• : Г(-) и Г(+) – аэробные бактерии = ЦС III–IV поколения• Гонококк• Менингококк• Синегнойная палочка (ципрофлоксацин)• Хламидии• Микоплазмы новые ФХ• Легионелла• Риккетсии• Сальмонеллы• Возбудители особо опасных инфекций (сибирская язва, туляремия, чума)• Анаэробы (моксифлоксацин)	<ul style="list-style-type: none">• Вирусы• Грибы• Простейшие• Трепонема

Особенности фармакокинетики фторхинолонов

- Большой объем распределения (90-300 л) и низкое связывание с белками → высокие тканевые концентрации.
- Длительный период полувыведения.
- Элиминация почками и с желчью у большинства препаратов.

Исключения:

а) офлоксацин – с мочой; коррекция дозы при почечной недостаточности;

б) пефлоксацин – с желчью, уменьшение дозы при циррозе печени.

- Хорошая биодоступность при приеме внутрь.
- Наиболее высокий показатель проникновения в ЦНС при менингите у пефлоксацина.
- При тяжелых инфекциях может быть увеличена доза следующих препаратов: цiproфлоксацин – 500 мг 3 раза в день либо 750 мг 2 раза в день; пефлоксацин – 400 мг 3 раза в день.

Классификация фторхинолонов

Препараты	Показания к применению
I. Хинолины (нефторированные препараты)	
налидиксовая кислота Неграм	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции мочевыводящих путей • Бактериальные энтероколиты • Дизентерия
пипемидиевая кислота Палин	
оксолиниевая кислота Грамурин	
II. Фторхинолоны (ранние)	
норфлоксацин Нороксин Нолицин Норбактин	
пефлоксацин Абактал	Внебольничные и госпитальные инфекции практически любой локализации: <ul style="list-style-type: none"> • верхних и нижних дыхательных путей
офлоксацин Таривид Заноцин Офлоксин	

ципрофлоксацин Квинтор Ципробай Цифран Ципролет	<ul style="list-style-type: none"> • мочевыводящей системы • простаты • кожи и мягких тканей • костей и суставов • интраабдоминальной • женских половых органов • печени и желчевыводящих путей • желудочно-кишечного тракта • глаз • ЦНС • заболеваний, передающихся половым путем
III Фторхинолоны (новые)	
спарфлоксацин* Спарфло Загам	
левофлоксацин* Таваник	
моксифлоксацин* ** Авелокс	

* - повышенная активность в отношении Г(+) микробов, атипичных микроорганизмов

** - активность при анаэробной инфекции, может быть использован в качестве монотерапии

Взаимодействие фторхинолонов с препаратами других групп

Препараты	Возможные эффекты при применении с ФХ
Антациды, препараты висмута, сукральфат, микроэлементы с витаминами	Снижение биодоступности ФХ
Теофиллин, кофеин	Побочные реакции, характерные для теофиллина, кофеина
Варфарин и аналоги (пероральные антикоагулянты)	Снижение свертываемости крови, удлинение протромбинового времени
НПВС	Риск повышения возбудимости ЦНС, судорожные реакции
Метронидазол, имипенем	Побочные реакции со стороны ЦНС
Циметидин	Повышение концентрации ФХ в крови (риск повышения побочных реакций)

**Побочные реакции и противопоказания
к применению фторхинолонов**

Препараты рассматриваются как малотоксичные с хорошей переносимостью в рекомендуемых дозах, что обусловлено их механизмом действия (ингибирование фермента ДНК-гиразы, ключевого фермента бактериальной клетки).

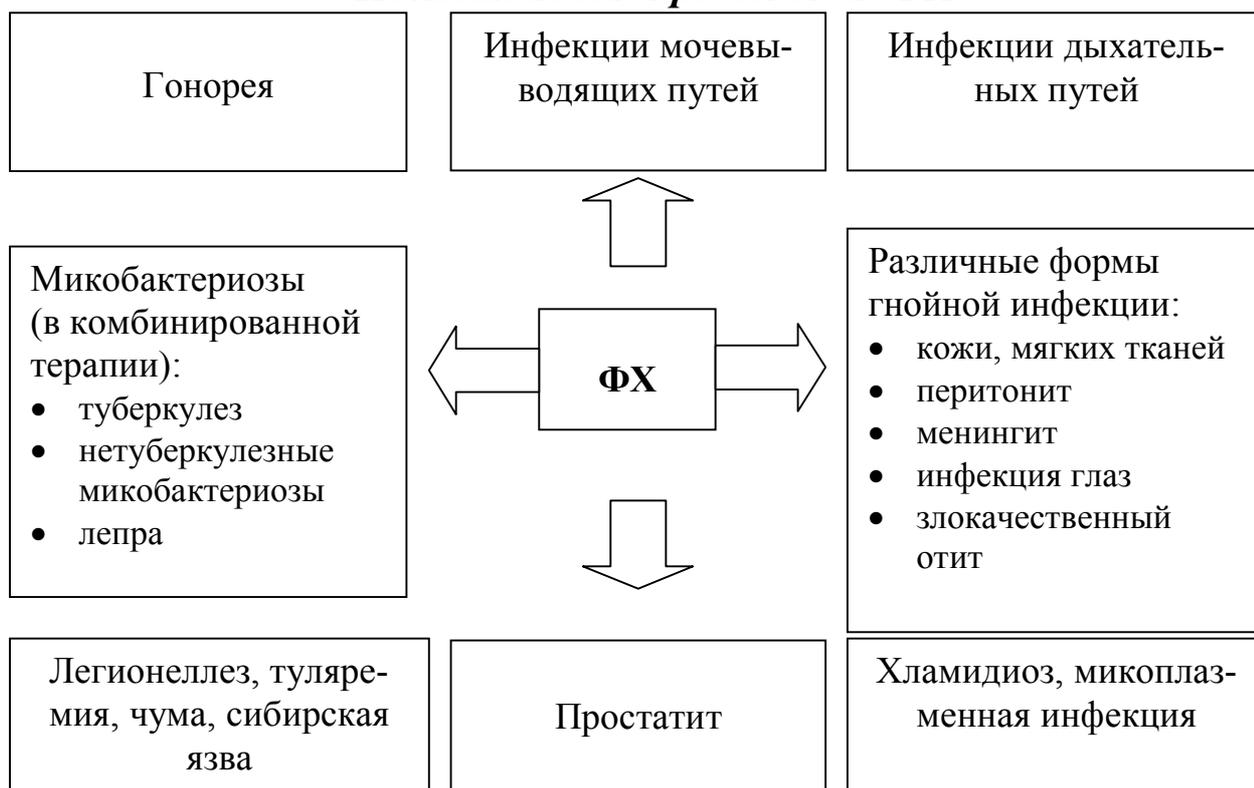
Возможные побочные реакции	Противопоказания к применению
Нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, боли в эпигастральной области, нарушение аппетита, диарея, рвота (4-6%)	Гиперчувствительность к препаратам класса хинолонов (абсолютные противопоказания)
Аллергические реакции: кожные сыпи, кожный зуд (1-3%)	Беременность*, кормление грудью.
Фотодерматоз (при длительном применении левофлоксацин, спарфлоксацин)	Дети в возрасте до 12 -15 лет; возможно применение по специальным показаниям – муковисцидоз, тяжелые формы инфекций, не поддающиеся лечению другими препаратами (менингит и др.)
Нарушения со стороны ЦНС: головные боли, головокружения, бессонница, состояние возбуждения, очень редко судороги (1,5-3%)	Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Артралгии, миалгии, очень редко тендовагинит (1-1,5%, чаще офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин). Не назначаются спортсменам	
Тромбоцитопения, дисбактериоз, псевдомембранозный колит (при высоких дозах и длительных курсах лечения)	
Удлинение Q-T (офлоксацин, спарфлоксацин)	

Показания для отмены: судорожные реакции, удлинение Q-T, фотодерматоз
* - только при лечении особо опасных инфекций

Продолжительность лечения фторхинолонов

Заболевание	Длительность лечения
Острая неосложненная гонорея	1-3 дня
Неосложненные инфекции мочевыводящих путей	3-5 дней
Осложненная гонорея, осложненные инфекции мочевыводящих путей	7-14 дней
Дизентерия, энтероколиты, холера	3-5 дней
Брюшной тиф, сальмонеллез	7-14 дней
Сальмонеллезное бактерионосительство	4 недели
Стрептококковая инфекция	10-14 дней
Остеомиелит, вызванный <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	1,5-2 месяца
Синегнойная инфекция у больных муковисцидозом	В периоды обострений до 2-3 месяцев
Хронический простатит	3-4 недели
Хламидиозная и микоплазменная инфекции	2-3 недели
Другие виды бактериальных инфекций	7-14 дней

Показания для применения ФХ



1.4. Аминогликозиды

Общие свойства аминогликозидов

- БЦ действие: активны в отношении большинства Грам(+) и Грам(-) бактерий, не действуют на анаэробы.
- Плохо всасываются из ЖКТ.
- Выведение в основном через почки.
- Сравнительно низкий уровень резистентности микрофлоры.

Классификация аминогликозидов

Поколения	Парентеральные	Пероральные
I	Стрептомицин Канамицин	- Канамицин Неомицин
II	Гентамицин Тобрамицин Нетилмицин	- - -
III	Амикацин	-

Общие антимикробные свойства аминогликозидов

- Быстрое БЦ действие
- МБК = 3-4 МПК
- БЦ эффект зависит от величины максимальных концентраций
- Синергизм с бета-лактамами АБ
- Не проникают внутрь клеток макроорганизма

Неэффективны в отношении:

- Стрептококков (пневмококк, *S. maltophilia*)
- *V. сerasia*
- Анаэробов
- Хламидий
- Легионеллы
- Микоплазмы

**Место аминогликозидов
в схемах антибактериальной терапии инфекции в стационаре**

Препараты, доза, мг	Основные показания	Особенности ЛС
<p>Стрептомицин в/м 500, 1000</p> <p>Канамицин табл. 125, 250 в/м, в/в 5% пленка глазн.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Туберкулез различной локализации • Туляремия • Бруцеллез • Чума • Венерическая гранулема • Туберкулез органов дыхания, внелегочный туберкулез • Инфекции глаз • Подготовка к операции на органах ЖКТ 	<p>Более выражена ото- и вестибулотоксичность</p> <p>Высокая ото- и нефротоксичность</p>
<p>Неомицин 100, 250, табл., мазь</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Селективная деконтаминация кишечника перед операцией на ЖКТ • Инфекционно-воспалительные заболевания кожи 	<p>Самый токсичный АГ</p>
<p>Гентамицин в/в, в/м 10, 20, 40, 80, 120 капли глазные 0,3% мазь 0,1%, аэрозоль наруж.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекция мочевыводящих путей • Остеомиелит • Абдоминальные инфекции (перитонит, пельвиоперитонит) в сочетании с бета-лактамными или с линкозамидами • Менингит • Сепсис (+ бета-лактамными) • Раневая, ожоговая инфекция (+ бета- 	<p>Основной АГ II поколения</p> <p>Отличия от I поколения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - не действует на <i>M.tuberculosis</i> - активен в отношении синегнойной палочки, <p>- более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотоксичен</p>

	<p>лактамы)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Туляремия • Инфекционный эндокардит, вызванный стафилококком (+оксациллин или ванкомицин), или энтерококками (+ампициллин или ванкомицин) • Бактериальные инфекции глаз 	
<p>Сизомицин в/м, в/в 2 мг/кг/сут</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Госпитальные инфекции различной локализации (+ЦС, Пен.) • Гнойно-септические заболевания (сепсис, менингит, перитонит) • Пиелонефрит • Инфицированные ожоги 	<p>Отличия от гентамицина:</p> <ul style="list-style-type: none"> - более активен в отношении синегнойной палочки; - не действует на энтерококки; - менее нефротоксичен
<p>Тобрамицин в/м, в/в 4-мг/кг сут однократно</p>	<p>Госпитальные инфекции различной локализации</p>	<p>Отличия от гентамицина:</p> <ul style="list-style-type: none"> - более активен в отношении синегнойной палочки; - не действует на энтерококки; - менее нефротоксичен
<p>Нетилмицин (нетромицин) в/м, в/в 25, 100/мл</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Осложненные инфекции мочевыводящих путей • Перитонит (+ЦС). • Инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны и 	<p>Отличия от гентамицина:</p> <ul style="list-style-type: none"> - активен в отношении некоторых госпитальных гентамицинорезистентных ГР (-) бактерий,

	<p>ожоги</p> <ul style="list-style-type: none"> • Хирургический сепсис (+ЦС) • Инфекции костей и суставов (+ФХ) 	<p>- не действует на энтерококки</p> <p>- обладает меньшей ото- и нефротоксичностью</p>
<p>Амикацин 100 мг/2мл, 250мг/2мл 500мг/2мл, 1000мг/4мл, Гель 15мг/кг однократно</p>	<ul style="list-style-type: none"> • В онкогематологии, реанимации, при инфекциях, вызванных синегнойной палочкой • Менингит, перитонит, сепсис • Госпитальная пневмония (ОРИТ) • Осложненные инфекции мочевыводящих путей • Остеомиелит • Инфицированные ожоги • Гнойные инфекции кожи и мягких тканей 	<p>Активен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - в отношении многих госпитальных Гр(-) бактерий, устойчивых к АГ II поколения, - в отношении <i>M. tuberculosis</i> и атипичных микобактерий. <p>Не действует на энтерококки.</p> <p>Менее нефротоксичен, но более ототоксичен</p>

Переносимость аминогликозидов

- Обладают нефротоксическим действием: гентамицин > тобрамицин = амикацин = стрептомицин > нетилмицин.
- Ототоксическое действие.
- Возможны нарушения нервно-мышечного проведения, периферические нейропатии, парестезии.
- Возможны аллергические реакции.

1.5. Тетрациклины

Природные
Тетрациклин

Полусинтетические
Доксициклин

Общая характеристика тетрациклинов

- Широкий спектр антимикробного действия (+).
- Бактериостатики (-).
- Много побочных эффектов (-).
- Большое количество резистентных штаммов (-):
 - стафилококки (госпитальные штаммы – 40%, внебольничная инфекция – 8-10%),
 - стрептококки (группа А – 35%, группа В – 60-75%),
 - пневмококки (более чем 13%),
 - Г(+) анаэробные бактерии (40-100%),
 - энтеробактерии (кишечная палочка, протей и др. – 60-90%),
 - шигеллы (25%)
 - гемофильная палочка (6-50%).

Преимущества доксициклина

1. Высокая степень всасываемости при приеме внутрь (более 90%).
2. Отсутствие влияния пищи и молока на всасываемость препаратов.
3. Возможность внутривенного введения.
4. Длительный период полувыведения, позволяющий назначать препарат 2 раза в сутки.
5. Высокая степень накопления в тканях за счет большой жирорастворимости.
6. Возможность применения у больных почечной недостаточностью.

В настоящее время разрабатываются новые показания для доксициклина: ревматоидный артрит, опухоли, периодонтит, так как тетрациклины действуют на металлопротеиназы (коллагеназа, эластаза, желатиназа).

Место тетрациклинов в антимикробной терапии

Показания

- Чума (неосложненная буллонная форма)
- Туляремия
- Бруцеллез
- Сибирская язва
- Холера
- Риккетсиозы (сыпной, возвратный тиф и др.)
- Коксиеллез (Q-лихорадка)
- Хламидиозы (трахома, цервицит, уретрит)
- Лептоспироз
- Боррелиоз
- Гинекологические инфекции (аднексит, сальпингоофорит) – только **доксциклин**
- Актиномикоз
- Микобактериозы
- Инфекции, передаваемые половым путем (сифилис, гонорея, венерическая лимфогранулема, уrogenитальный хламидиоз, микоплазмоз)
- Флегмоны, абсцессы, угревая сыпь, фурункулез, трофические язвы (местно)
- Инфекции после укуса животных
- Диарея путешественников
- Конъюнктивит, блефарит, язвы роговицы и другие заболевания глаз (местно)
- Профилактика малярии
- Внебольничные инфекции дыхательных путей – только доксициклин, как альтернативное ЛС (при аллергии к бета-лактамам)

Взаимодействие тетрациклинов с другими лекарственными препаратами

Препараты	Взаимодействие
Антациды	Образование невсасывающихся комплексов ↓ всасывания тетрациклинов
Препараты железа	Взаимное нарушение всасывания
Барбитураты	Снижение концентрации доксициклина в сыворотке крови
Холестирамин	Нарушение всасывания тетрациклинов
Непрямые	↑ всасывания непрямых

антикоагулянты	антикоагулянтов
Гормональные контрацептивы (эстрогенсодержащие)	↓ надежность контрацепции, ↑ вероятность кровотечений
Витамин А	↑ внутричерепного давления

Побочные эффекты тетрациклинов

1. Нарушение функции ЖКТ (спазмы или ощущение жжения в области желудка, диарея, тошнота, рвота)
2. ЦНС: доброкачественное повышение внутричерепного давления (при длительном приеме), головокружения, неустойчивость походки.
3. Фотосенсибилизация: высыпания на коже, дерматит.
4. Гепатотоксичность.
5. Аллергические реакции: сыпь, ангионевротический отек, анафилактический шок.
6. Панкреатит.
7. Эзофагит и эрозия пищевода, глоссит (препараты принимать стоя, запивать большим количеством воды).
8. Дисбактериоз.
9. Кандидоз полости рта, влагиалища.
10. Дисколорация зубов, дефекты эмали зубов (у детей).
11. Нарушение образования костной ткани и замедление линейного роста костей у детей.
12. Нарушение белкового обмена, нарастание азотемии у больных ХПН.
13. Местные реакции: тромбофлебиты при в/в введении.

Что необходимо контролировать при приеме тетрациклинов

1. Повышение активности ЩФ.
2. АЛТ, АСТ.
3. Амилаза сыворотки крови.
4. Билирубин.
5. Мочевина, креатинин (кроме доксициклина).

Предостережения при приеме тетрациклина

1. Повышенная чувствительность и связанные с этим проблемы:
 - Полная и перекрестная повышенная чувствительность среди тетрациклинов.
 - Больным, имеющим повышенную чувствительность к лидокаину и новокаину, не назначать парентерально тетрациклина гидрохлорид и хлортетрациклин.
2. Беременность – не назначать:
 - Проникают через плаценту и могут нарушить рост костной ткани плода.
 - У беременных возможна жировая инфильтрация печени.
3. Грудное вскармливание – не назначать:
 - Проникают в грудное молоко и могут вызвать у грудных детей:
 - долговременное изменение цвета зубов,
 - гипоплазию эмали,
 - подавление продольного роста костей скелета.
 - Фотосенсибилизация.
 - Молочница полости рта и влагалища.
4. Педиатрия – не назначать детям до 8 лет.
5. Нарушение функции почек (можно использовать только доксициклин).
6. Нарушение функции печени – не назначать.

1.6. Гликопептиды

Ванкомицин

Тейкопланин

Общие свойства гликопептидов

- БЦ действие, узкий спектр антимикробного действия.
- Антистафилококковая активность.
- Резистентность стафилококков развивается медленно.
- Выведение в основном через почки.

Сравнительная характеристика ванкомицина и тейкопланина

	Ванкомицин	Тейкопланин
Резистентность стафилококков	Развитие резистентности не характерно	Возможно развитие резистентности в процессе применения

Резистентность энтерококков	Частота ВРЭ увеличилась в США в последние годы в несколько раз	Некоторые штаммы ВРЭ сохраняют чувствительность к тейкопланину
Путь введения	Медленная в/в инфузия	В/в в виде болюса, в/м
Связь с белком	55%	90-97%
T _{1/2} час	6 - 8	40 - 120
Кратность введения	2 -4	1
Нагрузочная доза	Не требуется	Требуется
Суточная доза	30 мг/кг или 2 г	6 мг/кг или 400 мг
Клиническая эффективность, стоимость курса лечения	Одинаковая	Одинаковая

Показания для гликопептидов

1. Инфекции любой локализации, вызванные

- метициллинорезистентными стафилококками,
- метициллиночувствительными стафилококками при аллергии к пеницилинам и цефалоспорином,
- штаммами *E. faecium*
- штаммами *E. faecalis*, устойчивыми к ампициллину
- штаммами *S. viridans* при аллергии к бета-лактамам, *E. faecalis* – в комбинации с гентамицином (инфекционный эндокардит),
- пенициллинорезистентными пневмококками (менингит)

2. Заболевания инфицированных катетеров, клапанов, шунтов и т.п. (эмпирическая терапия)

- ИЭ трикуспидального клапана или ИЭ после протезирования (в сочетании с гентамицином)
- Катетер – ассоциированный сепсис
- Посттравматический или послеоперационный гнойный менингит (в сочетании с ЦС III поколения),
- Перитонит при перитонеальном диализе

3. Псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*

Противопоказания

Гиперчувствительность

Побочные эффекты

Нефротоксичность (риск возрастает при сочетанном применении с АГ, петлевыми диуретиками).

Нарушение слуха и вестибулярные расстройства (обратимое снижение слуха).

Реакция гиперчувствительности с покраснением лица и верхнего плечевого пояса, боль за грудиной (сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок – редко), тахикардия (при быстром в/в введении, особенно ванкомицина).

Флебиты.

1.7. Оксазолидиноны

ЛИНЕЗОЛИД – первый АБ, зарегистрированный специально для лечения инфекций, вызванных MRSA, и второй (после хинупристин/далфопристина) – для лечения инфекций, вызванных ванкомицинрезистентными энтерококками (VRE)

Антимикробная активность

Высокая - на Gr(+) микроорганизмы: стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки.

На Gr(+) анаэробные: кокки, клостридии (*C. difficile*)

На Gr(–) анаэробные микроорганизмы.

Общие свойства

БЦ-эффект против MRSA, пневмококков.

БС-эффект против энтерококков, золотистого и коагулазонегативного стафилококков.

Узкий спектр действия.

Резистентность развивается медленно.

Показания для линезолида

- Инфекции любой локализации, вызванные метициллинорезистентными стафилококками
- Опасные для жизни инфекции, вызванные штаммами *E. faecalis*, устойчивыми к ампициллину

- Инфекции, вызванные штаммами *E. faecium* (в том числе устойчивые к ванкомицину)
- Катетер-ассоциированный сепсис

Фармакокинетика

- Биодоступность – 100%.
- T_{1/2} – 4,5 -5,5 час.
- Связь с белками плазмы - 31%.
- Объем распределения – 50 л.
- Проникает через гематоэнцефалический барьер при менингите.
 - Выводится 2 путями (почки и печень), не нужна коррекция дозы при нарушенной функции почек и печени.

Режим дозирования линезолида

Доза - 400–600 мг в/в или внутрь 2 р/сут.

Длительность лечения при стафилококковой инфекции – 14-21 день, при эндокардите – 28 дней, при эндокардите, вызванном ампициллин-норезистентными энтерококками –28-42 дня.

Побочные эффекты линезолида

- Тошнота, диарея.
- Изменения цвета языка (обесцвечивание), изменение вкуса.
- Головная боль.
- Болезненность в месте введения.

1.8. Линкозамиды

Линкомицин

Клиндамицин

Общие свойства

1. БС-действие, высокая концентрация – БЦ.
2. Достаточно узкий спектр антимикробной активности.
3. Наличие постантибиотического эффекта.
4. Низкая токсичность.
5. Можно назначать беременным, детям.

Чувствительность микроорганизмов к линкозамидам

Чувствительные	Высокоустойчивые
Грам (-)	
	<i>E. coli</i>
<i>C. trachomatis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>M. catarrhalis</i> (СЛАБО)	<i>H. influenzae</i>
<i>C. fetus</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>
<i>T. gondii</i>	Enterobacteriaceae
<i>U. urealyticum</i> (СЛАБО)	
Грам (+)	
<i>S. aureus</i> MS	<i>E. faecium</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i> MR
<i>S. pyogenes</i>	
<i>S. viridans</i> VS	
<i>C. diphtheriae</i>	
АНАЭРОБЫ	
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>C. difficile</i>
<i>B. fragilis</i> и др.	

Показания для назначения линкозамидов

Основные показания

Стафилококковые инфекции костей и суставов
 Деструктивная и аспирационная пневмония
 Эмпиема плевры

Гинекологические инфекции
 Интраабдоминальные инфекции
 Инфекции кожи и мягких тканей
 Рецидивирующие: тонзиллофарингит, средний отит, синусит
 Токсоплазмоз
 Тропическая малярия
 Для предоперационной профилактики в абдоминальной хирургии

Возбудители

Стафилококки, продуцирующие бета-лактамазы
 Анаэробы

Смешанная анаэробно-аэробная флора

**Побочные реакции и противопоказания
к применению линкозамидов**

Возможные побочные реакции	Противопоказания к применению
Нарушения со стороны ЖКТ: диарея (10-30%)	Гиперчувствительность (абсолютные противопоказания)
Аллергические реакции: кожные сыпи, кожный зуд, отек Квинке (редко)	НЯК
Псевдомембранозный колит, вызванный <i>S.difficile</i> (1-2%)	Болезнь Крона
Токсический эпидермальный некролизис	Энтероколит при применении антибиотиков
Цервицит, вагинит, вульвовагинит± кандидоз	Предостережения: не применять при нейроинфекциях
Длительная нейромышечная блокада при передозировке (2,4 г в/в) или при анестезии	
При быстром в/в введении – коллапс, рвота, аритмия, остановка сердца	

1.9. Нитроимидазолы

**метронидазол
орнидазол
тинидазол**

**ниморазол
секнидазол**

Общие свойства

- БЦ эффект
- Выраженный постантибиотический эффект
- Резистентность развивается медленно

Показания для назначения

- *Анаэробные инфекции разной локализации:*
Абсцессы мозга, брюшной полости и легких;
Болезнь Крона,
Некротизирующий и псевдомембранозный колиты (*S. difficile*, *S. perfringens*).

- Различные хирургические инфекции, чаще смешанной аэробно-анаэробной этиологии (в/в введение).
- Заболевания, вызываемые простейшими: урогенитальный трихомониаз, амебиаз, лямблиоз, балантидиаз кожный лейшманиоз.
- Язвенная болезнь желудка и ДПК.
- профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.
- метронидазол используют при радиационной терапии опухолей в качестве радиосенсибилизирующего средства.

Побочные эффекты

ЖКТ: кандидоз, тошнота, рвота, анорексия.

ЦНС: нарушения координации движений, раздражение периферических нервов.

КРОВЬ: лейкопения, нейтропения.

Флебиты.

Кожно-аллергические: сыпь, кожный зуд.

Фотодерматит (при наружном применении).

Противопоказания

Гиперчувствительность к производным нитроимидазола.

Беременность. Период грудного вскармливания. Органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями.

ГЛАВА 2. ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Антибактериальная терапия составляет основу лечения многих инфекционных заболеваний, в том числе пневмоний. От ее эффективности нередко зависят течение и исход заболевания. Первым шагом в лечении как пневмоний, так и других инфекционных процессов, всегда является решение о выборе антибиотика для начала антибактериальной терапии. Официальные документы допускают использование практически всех антибактериальных средств, зарегистрированных в России. Однако рациональное использование антибиотиков является одной из сложнейших проблем в клинике внутренних болезней.

Наиболее частые ошибки при лечении антибиотиками:

1. Необоснованное назначение антибактериальных средств в ситуациях, при которых их применение не показано, например, при любом повышении температуры тела, ускорении СОЭ, симптомах интоксикации.

Причины лихорадок, не требующие назначения антибактериальных препаратов, могут быть самыми разными:

- легочные (ТЕЛА, рак, саркаидоз, аллергические альвеолиты и т.д.);
- заболевания сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, миокардиты, перикардиты, тромбофлебиты;
- вирусные инфекции (верхних дыхательных путей, гепатиты, герпес и т.д.);
- системные заболевания соединительной ткани.

Нельзя использовать антибиотики в качестве диагностических или жаропонижающих средств.

Чтобы избежать подобных ошибок, врач должен хорошо знать и применять на практике принципы рациональной антибактериальной терапии.

Основные принципы рациональной антибактериальной терапии.

1. Четкое обоснование назначения антимикробного препарата.

Показанием является документированная или предполагаемая бактериальная инфекция. Признаками бактериального воспаления являются лихорадка с ознобами, спленомегалия, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, токсическая зернистость в нейтрофилах.

2. Принцип этиотропного назначения антибактериального препарата.

Выбор антибактериального препарата должен основываться на учете следующих основных критериев:

- 1) предположительный этиологический диагноз по особенностям клиники и рентгенологической картины,
- 2) спектр антимикробной активности *in vitro*,
- 3) региональный уровень резистентности возбудителя к антибиотикам

3. Своевременное начало антимикробной терапии.

Т. е. при острых инфекциях – раннее, сразу; так как отсроченная антибактериальная терапия увеличивает вероятность летального исхода, а при хронических инфекциях предпочтительнее выжидательная тактика: потеря 2-3 дней окупается прицельной антибактериальной терапией (если позволяет состояние больного).

4. Выбор оптимальных суточных доз антибиотиков.

В 90% случаев должны использоваться средние суточные дозы, так как высокие дозы снижают местный и общий иммунитет и угнетают нормальную микрофлору (сапрофитную), вызывая дисбактериоз. Малые дозы способствуют возникновению резистентных штаммов. При тяжелом течении инфекционного процесса (стафилококковая, синегнойная инфекции) дозы антибиотиков должны быть близки к максимальным.

5. Продолжительность антибактериальной терапии.

Сроки применения антибиотиков зависят от нозологической формы болезни. При острых инфекциях антибактериальная терапия в среднем 7-10 дней, так как за это время микроб гибнет, а более длительное назначение способствует развитию побочных реакций. При инфекционном эндокардите длительное лечение (6-8 недель) в высоких дозах. При обострении ХОБЛ длительность антибактериальной терапии 7-10 дней. Эффективность антибактериальной терапии должна оцениваться: при острой инфекции – в первые 3 суток, при хронической – на 5-7-е сутки. Критериями эффективной антибакте-

риальной терапии являются: снижение или нормализация температуры, улучшение общего состояния больного, снижение лейкоцитоза. При пневмонии длительность терапии определяются этиологией и наличием осложнений. При пневмококковой пневмонии – 3-4 дня после нормализации температуры полностью. Микоплазменная, хламидийная пневмония – 10-14 дней. Стафилококковая и легионеллезная пневмония – 14-21 день. Госпитальные пневмонии – длительность антибактериальной терапии индивидуальна.

Не являются показанием для продолжения антибактериальной терапии при пневмонии:

- повышение СОЭ,
- субфебрильная температура,
- слабость, потливость,
- сохранение сухого кашля,
- хрипы в легких,
- наличие остаточной инфильтрации в легких (в США рентген-контроль только через 2 мес.).

6. Выбор пути введения антибиотиков.

Предпочтительным путем является введение антибиотиков per os, больной не подвергается излишней травматизации. В/м введение рекомендуется при более тяжелой инфекции, а также у больных с нарушением функции желудочно-кишечного тракта. В/в введение антибиотиков применяют только тогда, когда нужно быстро создать в организме больного или в патологическом очаге высокую концентрацию антибактериального препарата, этот путь допустим на короткий срок (при сепсисе, инфекционном эндокардите, тяжелой пневмонии). Так, при тяжелом течении пневмонии рекомендуется в/в введение антибиотиков в течение 3-5 дней, до улучшения состояния больного, после чего назначение антибиотика per os, т. е. проводится двухступенчатая терапия. Типичная ошибка врачей – убеждение, что парентеральные препараты лучше пероральных.

7. Учет характера действия антибиотиков на микробную клетку.

Действие антибиотиков на микроб может быть бактерицидным (БЦ) – вызывает ее гибель или бактериостатическим (БС) – тормозит размножение или обмен микробной клетки.

При острых инфекциях или тяжелом течении инфекции – лучше БЦ препараты.

Бактерицидные

Все пенициллины
Цефалоспорины
Аминогликозиды
Хинолоны
Фторхинолоны
Полимиксины
Рифамицины
Гликопептиды (ванкомицин тейкопланин)
Монобактамы (азтреонам)
Карбапенемы (имипенем, меропенем)

Бактериостатики

Макролиды
Тетрациклины
Левомецетин
Линкомицин
Сульфаниламиды
Нитрофураны

Характер их действия нужно учитывать при назначении комбинаций антибактериальных препаратов – БЦ и БС не рекомендуют комбинировать; БЦ действуют на размножающиеся активно клетки, а БС нарушают процесс размножения и развития.

Характер действия антибиотиков на микробную клетку

БЦ препараты, которые действуют на микробную клетку в состоянии покоя	БЦ препараты, которые действуют только на пролиферирующий микроорганизм	БС
- стрептомицин - канамицин - гентамицин - амикацин - полимиксин	- пенициллин - цефалоспорины - гликопептиды (ванкомицин) - рифампицин - ристомицин	- левомецетин - тетрациклин - фузидин - линкомицин - клиндамицин - макролиды

Возможные комбинации антибактериальных препаратов:

1. Комбинации антибиотиков внутри 1-й, 2-й, 3-й группы возможны, так как антагонизма нет.
2. Возможна комбинация антибиотиков 1-й группы с одним из препаратов 2-й, 3-й группы, так как преобладает БЦ-эффект.
3. Нельзя комбинировать антибиотики 2-й группы с 3-й группой, так как здесь преобладает БС- эффект и быстро возникает антагонизм.
8. *Быстрота развития устойчивости к антибиотикам.*

Учет этого факта имеет большое значение при проведении длительной антибактериальной терапии большими дозами препаратов и для учета возможности развития суперинфекции.

Быстро развивается устойчивость к следующим препаратам:

- эритромицин
- стрептомицин, канамицин
- рифампицин
- фузидин
- хинолоны

* Препараты назначают на короткий срок

Медленно развивается устойчивость к следующим препаратам:

- Пенициллины
- Цефалоспорины
- Линкомицин
- Тетрациклины
- Полимиксин
- Фторхинолоны
- Нитрофураны

Эти препараты предпочтительны для продолжительной терапии.

9. Учет спектра действия антимикробных препаратов.

1-я группа. Препараты, воздействующие на Гр (“+”) и Гр (“-”) кокки:

- все пенициллины (оксациллин – единственным показанием в настоящее время должна быть стафилококковая инфекция);
- цефалоспорины I поколения;
- макролиды;
- гликопептиды (ванкомицин);
- линкомицин;
- фузидин.

2-я группа. Антибиотики широкого спектра, воздействующие на Гр (+) и Гр (-) кокки, Гр (-) энтеробактерии:

Левомецетин

Тетрациклины

Аминогликозиды

Рифампицин

Ампициллин

Амоксициллин

Цефалоспорины II, IV поколений

Фторхинолоны

Карбапенемы

3-я группа. Препараты, действующие преимущественно на Гр (-) энтеробактерии:

Хинолоны

Полимиксин

Фуразолидон

Монобактамы (азтреонам)

Цефалоспорины III поколения

10. Учет возможности замены антибактериального препарата при его отсутствии на альтернативный (пенициллин =эритромицин=цефазолин) или при аллергии (пенициллин =эритромицин).

11. Прогнозирование и своевременное распознавание возможных осложнений антибактериальной терапии:

Осложнения:

1. Дисбактериоз и суперинфекция – при длительной и нерациональной терапии.

2. Аллергические реакции: не предсказуемы; могут развиваться на любой антибиотик, наиболее часто на группу пенициллинов, но не существует аллергической реакции на антибиотики в целом, так как структура их различна.

3. Токсические реакции специфичны для каждого антибиотика, предсказуемы и представлены во всех справочниках и руководствах по антибактериальной терапии, а также в данном методическом пособии.

Наименьшее число токсических эффектов дают пенициллины.

12. Создание оптимальной концентрации антибиотиков в пораженном органе.

Например, при заболеваниях печени и желчных путей нужно учитывать концентрацию препарата в желчи:

Высокая концентрация

Низкая

Стрептомицин

Ампициллин

Макролиды

Левомецетин

Цефазолин

Цефатоксим

13. Учет влияния реакции среды на активность антибиотиков

В основном при лечении пиелонефрита. **Моча:** кислая среда (мясо, аскорбиновая кислота); щелочная (щелочное питье, овощи)

Действие а/б усиливается при:

Кислой реакции мочи

Щелочной реакции мочи

пенициллин

макролиды

тетрациклин

аминогликозиды

фурадонин

карбенициллин

неграм

цефалоспорины

5-нок

pH мочи не влияет на активность левомецетина, сульфаниламидов, фуразолидона.

14. Комбинированная антибактериальная терапия.

Предпочтение отдается всегда монотерапии.

Показания к комбинированной терапии.

1. Тяжелый процесс неясной этиологии.
2. Смешанная бактериальная инфекция.
3. Предупреждение развития устойчивости к антибиотикам при длительной терапии.
4. Воздействие антибиотиков на малочувствительные штаммы.
5. Усиление антибактериального эффекта за счет синергизма.

15. Знание сфер возможного применения антибиотиков профилактически.

Много дискуссий. Единой точки зрения нет.

Показания к антибиотикопрофилактике у терапевтических больных

1. Профилактика обострений ревматизма.
2. Длительная гормонотерапия.
3. Злокачественные новообразования при лучевой терапии.
4. При гемобластозах.

Основные условия профилактики формирования резистентности антибиотиков

1. Лечить только инфекцию, а не колонизацию.
2. Достигать результата при лечении одним курсом антибиотика.
3. Не применять высокие дозы препаратов без обоснованной необходимости.
4. Обоснованно использовать комбинацию антибиотика с ингибиторами β -лактамаз, когда этиология связана с возбудителем, продуцирующим β -лактамазы (индуцированная резистентность), если амоксициллин может быть эффективен – не надо применять комбинированные препараты.

ГЛАВА 3. ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ

- ХОБЛ I-II стадии ($ОФВ_1 > 50\%$)

Препарат выбора – амоксициллин; альтернативные препараты – респираторные фторхинолоны per os.

- ХОБЛ III – IV стадии ($ОФВ_1 < 50\%$)

Препарат выбора – амоксициллин/клавуланат (аугментин), альтернативные препараты – респираторные фторхинолоны в/в. С утяжелением стадии ХОБЛ возрастает роль Гр(-) энтеробактерий и синегнойной палочки. Факторы риска для развития синегной инфекции: тяжелая стадия ХОБЛ, предшествующая антибактериальная терапия, наличие бронхоэктазов.

3.2. Лечение внебольничных пневмоний

Любая пневмония требует неотложной антибактериальной терапии, так как задержка с введением первой дозы антибиотика на 4-6 часов сопровождается ростом летальности. Выбор антибактериального препарата и тактика ведения больного определяются, в том числе, и тяжестью пневмонии.

Критерии тяжелого течения пневмонии

(обязательная госпитализация):

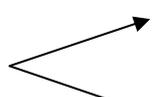
- Частота дыхания ≥ 30 в минуту
- $Sa O_2 < 92\%$



Проявления острой дыхательной недостаточности

(по данным пульсоксиметрии).

- Гипотензия
- ЧСС ≥ 125 ударов в 1 мин



Систолическое АД < 90 мм. рт. ст

Диастолическое АД ≤ 60 мм. рт. ст

- Температура тела $< 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ или $\geq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Нарушение сознания
- Билатеральное или многодолевое поражение легких
- Наличие полости распада, плевральный выпот
- Быстрое прогрессирование очаговых инфильтративных изменений в легких
- Явления острой почечной недостаточности: олигоанурия, креатинин крови $> 0,18$ ммоль/литр, мочевины > 10 ммоль/литр
- Количество лейкоцитов в периферической крови $< 4 \cdot 10^9$ /литр или $> 25,0 \cdot 10^9$ /литр
- Гемоглобин < 90 г/литр, гематокрит $< 30\%$
- Внелегочные очаги инфекции (менингит, перикардит и др.)

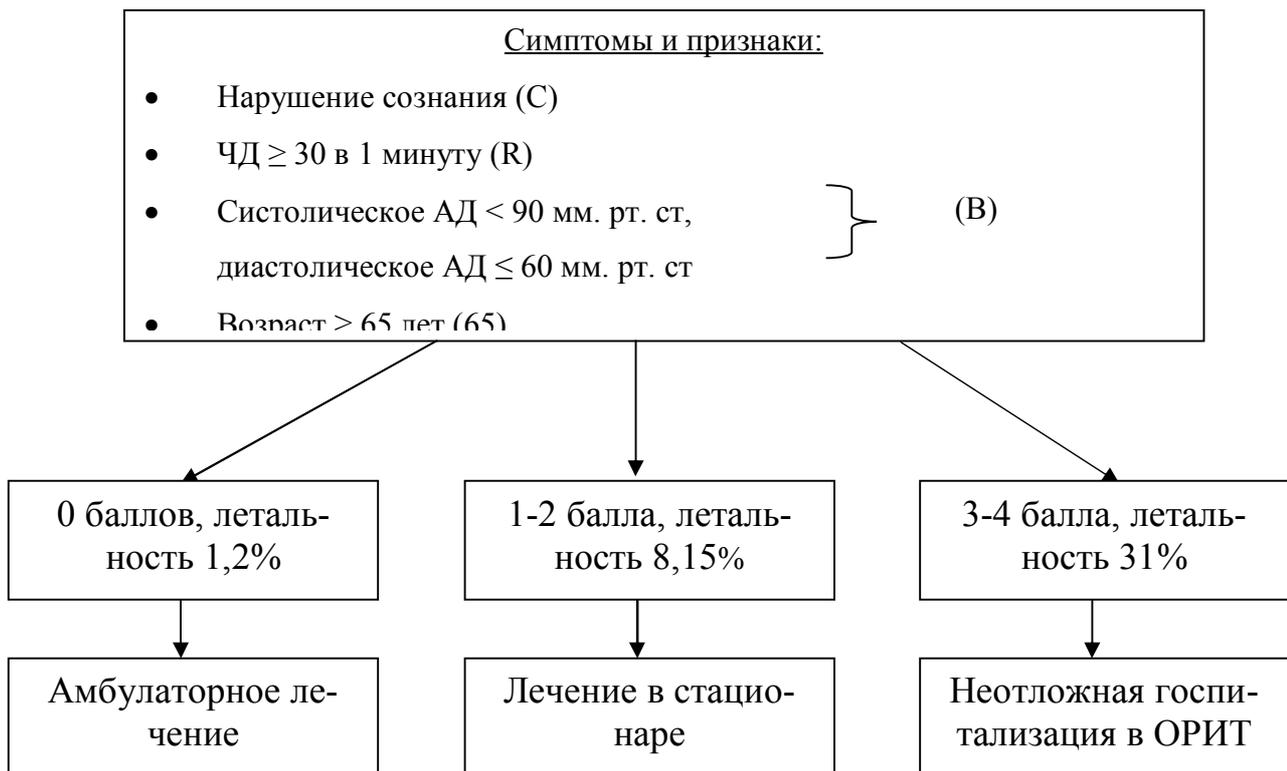
Для оценки пневмонии как тяжелой необходимо наличие хотя бы одного из перечисленных критериев. Обязательным показанием для госпитализации является также невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Кроме того, вопрос о предпочтительности стационарного лечения внебольничной пневмонии может быть рассмотрен в следующих случаях:

- возраст старше 60 лет,
- наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, цереброваскулярная болезнь, бронхоэктатическая болезнь),
- неэффективность стартовой антибактериальной терапии, желание пациента и/или членов его семьи.

Для выбора места лечения больного с внебольничной пневмонией рекомендуется использование шкалы CRB-65, которая не требует использования параклинических данных.

Шкала CRB-65*



* - наличие каждого из признаков оценивается в 1 балл

Лечение внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях

1. Нетяжелая ВП у больных до 60 лет без сопутствующей патологии:
 - Антибиотики назначаются per os:
амоксциллин либо макролиды.
 - Предпочтение макролидам отдается в случае непереносимости бета-лактамовых антибиотиков и при подозрении на пневмонию, вызванную микоплазмой, либо хламидией (возраст до 30 лет, сухой надсадный кашель, скудные физикальные данные).
 - Альтернативными антибиотиками являются респираторные фторхинолоны.
2. Нетяжелая ВП у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями антибиотики назначаются per os.
 - Препараты выбора:
амоксциллин /клавуланат (аугментин),
цефуроксим.
 - Альтернативные антибиотики – респираторные фторхинолоны.

Лечение внебольничных пневмоний в стационаре

1. Отсутствуют показания для определения больного в ОРИТ:

Препараты выбора:

Бензилпенициллин – в/в, в/м	} ± макролид Per os
Ампициллин – в/в, в/м	
амоксциллин /клавуланат (аугментин) – в/в	
цефуроксим – в/в, в/м	
цефотаксим – в/в, в/м	
цефтриаксон – в/в, в/м	
цефтриаксон – в/в, в/м	

Альтернативные препараты – респираторные фторхинолоны в/в.

Во всех случаях рекомендована ступенчатая терапия антибиотиками: 2-3 дня препарат назначается парентерально, а затем при стабильном состоянии больного перевод на пероральный прием.

2. Пневмония тяжелого течения, необходима госпитализация больного в ОРИТ.

Pseudomonas aeruginosa (+)

Цефтазидим в/в	} ± амика- цин
Цефоперазон в/в	
Цефипим в/в	
Карбапенемы в/в	
Ципрофлоксацин в/в	

Pseudomonas aeruginosa (-)

Препараты выбора:	
Амоксициллин/Клавуланат (аугментин) в/в	} +макролид в/в
Цефотаксим в/в	
Цефтриаксон в/в	
Цефепим (Максипим) в/в	
Цефепим (Максипим) в/в	

Альтернативные препараты

Респираторные фторхинолоны
либо
цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в в сочетании с ранними фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в

Примечание. При отсутствии эффекта на цефалоспорины III поколения показана замена антибактериального препарата только на карбапенемы, так как высока вероятность инфекции, вызванной грамотрицательными энтеробактериями, резистентными к цефалоспорином III, IV поколений.

3.3. Антибактериальная терапия при остром стрептококковом тонзиллите (ангина) или фарингите

Среди бактериальных возбудителей острого тонзиллита и фарингита наибольшее значение имеет бета-гемолитический стрептококк А (БГСА).

Острый БГСА-тонзиллит/ фарингит

Антибиотики выбора:

В/м однократно бензатинпенициллин 2,4 млн ЕД, если предполагается, что пациент не будет регулярно принимать антибактериальные средства внутрь на протяжении 10 дней по личностным особенностям или социальным условиям.

При комплаентности больного внутрь в течение 10 дней:

Амоксициллин по 0,5 г 3 р/сут;

или

Цефадроксил по 0,5 г 2 р/сут

Альтернативные ЛС

При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков:

Внутрь в течение 4 дней:

Азитромицин 0,5 г 1 р/сут в 1-й день, затем 0,25 г 1 р/сут за 1 час до еды;

или

Внутрь в течение 10 дней:

Кларитромицин по 0,25 г 2 р/сут;

или Мидекамицин по 0,4 г 3 р/сут за 1 час до еды;

или Рокситромицин 0,15 г 2 р/сут

или Спирамицин 3 млн МЕ 2 р/сут;

или Эритромицин 0,5 г 3 р/сут за 1 час до еды

При непереносимости бета-лактамовых антибиотиков и макролидов:

Внутрь в течение 10 дней клиндамицин 0,15 г 4 р/сут;

или Линкомицин 0,5 г 3 р/сут за 1-2 часа до еды.

Рецидивирующий БГСА-тонзиллит/фарингит

Антибактериальные препараты выбора:

Внутрь в течение 10 дней:

Амоксициллин /клавуланат (аугментин) по 0,625 г 3 р/сут;

или

Цефуроксим – аксетил по 0,25 г 2 р/сут (сразу после еды)

Альтернативные ЛС: Внутрь в течение 10 дней:
Клиндамицин 0,15 г 4 р/сут;
или Линкомицин 0,5 г 3 р /сут за 1-2 часа до еды.

Ошибки при лечении острого БГСА-тонзиллита/фарингита:

- Необоснованное предпочтение местного лечения в ущерб системной антибиотикотерапии.
- Недооценка клинической и бактериологической эффективности и безопасности пенициллинов.
- Применение макролидов и линкозамидов в качестве средств 1 ряда у больных с хорошей переносимостью бета-лактамовых антибиотиков.
- Сокращение курса антибактериальной терапии при клиническом улучшении.
- Неправильный выбор антибактериальных средств.

При БГСА-тонзиллитах/фарингитах не показано применение:

- Сульфаниламидов и ко-тримоксазола (резистентность БГСА, токсичность)
- Тетрациклинов (резистентность БГСА).
- Хинолонов и ранних фторхинолонов (низкая природная активность).

3.4. Эрадикационная терапия при наличии *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни

В целом целями лечения при наличии *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни являются:

- в кратчайший срок устранить симптомы болезни;
- уничтожить бактерии *H. pylori* в гастродуоденальной слизистой оболочке;
- купировать активное воспаление в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- обеспечить заживление язв и эрозий;
- предупредить развитие обострений и осложнений, включая лимфому и рак желудка.

H. pylori чувствительна к:

- Бета-лактамам антибиотикам:
 - пенициллинам,

- цефалоспорином.
- Макролидам.
- Тетрациклинам.
- Нитроимидазолам.
- Нитрофуранам.
- Фторхинолонам.
- Рифамицинам.

H. pylori устойчива к:

- ЦС (цефалексин, цефсулодин).
- Полимиксину.
- Сульфаниламидам.
- Триметоприму.
- Ванкомицину.
- Хинолонам (за исключением ФХ).
- Аминогликозидам.
- Противогрибковым препаратам.

Вместе с тем в настоящее время вызывает тревогу высокий уровень резистентности *H. pylori* к метронидазолу, который в России составил 70–90%. Резкое увеличение в России штаммов *H. pylori*, устойчивых к нитроимидазолам, сделало актуальным поиск более действенных режимов эрадикации микроорганизма. В связи с этим наиболее рекомендуемой оказывается схема на основе комбинации макролидного антибиотика (кларитромицина) и амоксициллина.

Терапия первой линии: ингибитор протонной помпы (или ранитидин висмут цитрат) в стандартной дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день.

Тройная терапия назначается на 7 дней. При использовании схем первой линии показатель эрадикации *H. pylori* составляет 88–95%, а частота ежегодных рецидивов дуоденальных язв снижается в среднем до 3,5%, желудочных – до 5,7%.

Макролиды показывают максимальный бактерицидный эффект в отношении *H. pylori* среди всех применяемых в схемах антибиотиков. Этот эффект является дозозависимым и реализуется при применении кларитромицина в дозе 1000 мг в сутки.

В случае отсутствия успеха лечения (эрадикации *H. pylori*) препаратами первой линии должна назначаться терапия второй линии: ингибитор протонной помпы в стандартной дозе 2 раза в сутки + висму-

та субсалицилат/субцитрат (де-нол) 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Данную квадротерапию обычно назначают на 7–10 дней, а лучше на 14, так как пролонгация курса помогает преодолеть возможную устойчивость к метронидазолу, но лечение в этом случае дороже и тяжелее переносится больными.

3.5. Антибактериальная терапия при обострении хронического пиелонефрита

Требования к антибактериальной терапии при обострении хронического пиелонефрита:

- Создание бактерицидной концентрации в моче и тканях почек.
- Создание высокой концентрации АБ в сыворотке крови (с учетом высокой бактериемии при хроническом пиелонефрите).
- Адекватный спектр антимикробной активности.

Типичные возбудители при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей – это Гр (-) энтеробактерии, главным образом *E. coli* – 70–95%, вторым по частоте выделения является *S. saprophyticus* – 5–20% случаев. Значительно реже неосложненные инфекции мочевыводящих путей вызывают другие Гр(-) бактерии (*Klebsiella*, *Proteus* и др.), в 1 – 2% случаев возбудителями являются Гр(+) микроорганизмы, такие как стрептококки и энтерококки.

Внебольничное обострение хронического пиелонефрита (амбулаторные больные)

Антибактериальные препараты выбора:

Амоксиклав (аугментин) 625 мг 3 р/сут
или перорально в течение 10-14 дней фторхинолон (ципрофлоксацин, спарфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Внебольничное обострение хронического пиелонефрита (тяжелое течение, необходимость госпитализации)

Антибактериальные препараты выбора:

Парентерально до исчезновения лихорадки:

в/в амоксиклав 1,2 г 3 р/сут.

или

парентеральный фторхинолон (офлоксацин 200 мг 2 р /сут, ципрофлоксацин 200 мг 2 р/сут, левофлоксацин 500 мг 1 р/сут, моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут, спарфлоксацин 400 мг 1р/сут)

или

цефалоспориин II-IV поколения (цефуроксим 750 мг 3 р/сут, цефатоксим 1 г 3 р/сут, цефтриаксон 1 г 1 р/сут.)

Затем перорально в течение 14 дней – фторхинолон

Альтернативные схемы:

в/в 10-14 дней

гентамицин 240 мг 1р/сут

или

эртапенем 1 г 1 р/сут в/в, через 3-4 дня нормальной температуры переход на антибиотики перорально.

Внебольничное обострение хронического пиелонефрита у беременных:

Рекомендуется во всех случаях госпитализация, назначаются парентерально до исчезновения лихорадки: цефалоспориин II-III, азтреонам, затем перорально в течение 14 дней цефалоспориин II-III.

Противопоказаны: фторхинолоны, ко-тримоксазол, хлорамфеникол, осторожно аминогликозиды.

Типичные ошибки при выборе антибиотиков для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей

Выбор препарата	Комментарий
Цефалоспорины I поколения	Слабая активность против основных возбудителей
Ампициллин, амоксициллин	Высокая резистентность уропатогенов в России
Сульфаниламиды	Устойчивость Gr(-) микроорганизмов, высокая токсичность
Недостаточная продолжительность антибактериальной терапии (менее 10 дней)	
Назначение аминогликозидов в амбулаторной практике.	
Противорецидивные ежемесячные курсы применения антибиотиков (не доказана их эффективность).	
Назначение вместе с антибиотиками противогрибковых препаратов.	

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ПЕРВИЧНЫЙ ВЫБОР АНТИМИКРОБНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПРИ ОСТРОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) должен быть отложен до идентификации возбудителя;
- 2) должен быть ограничен одним препаратом широкого спектра действия, если отсутствует бактериологическое исследование;
- 3) должен быть осуществлен по предполагаемому возбудителю, исходя из клинического диагноза.

2. К ГРУППЕ ФТОРХИНОЛОНОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) ампициллин
- 2) гентамицин
- 3) норфлоксацин
- 4) ципрофлоксацин
- 5) таваник
- 6) ванкомицин
- 7) кларитромицин

3. СУМАМЕД ОТНОСИТСЯ К ГРУППЕ

- 1) аминогликозидов
- 2) фторхинолонов
- 3) пенициллинов
- 4) карбапенемов
- 5) макролидов
- 6) цефалоспоринов

4. К ЦЕФАЛОСПОРИНАМ III ПОКОЛЕНИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) ампициллин
- 2) гентамицин
- 3) клафоран
- 4) ципрофлоксацин
- 5) ципробай
- 6) цефтриаксон
- 7) цефепим
- 8) фортум

5. БЕТА-ЛАКТАМНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) сумамед
- 2) амоксиклав
- 3) тиенам
- 4) бензилпенициллин
- 5) ципрофлоксацин
- 6) амикацин

6. К АМИНОГЛИКОЗИДАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) амикацин
- 2) линкомицин
- 3) тобрамицин
- 4) стрептомицин
- 5) ванкомицин
- 6) тетрациклин

7. ТЕТРАЦИКЛИНЫ АКТИВНЫ ТОЛЬКО

- 1) в отношении Гр (+) флоры
- 2) в отношении Гр (+) и Гр (-) флоры
- 3) не требуют изменения режима дозирования при ХПН (за исключением доксициклина)

8. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ

- 1) активны в отношении Гр (+) кокков
- 2) активны в отношении кишечной палочки, протей, клебсиелы
- 3) в высоких дозах нефротоксичны в комбинации с аминогликозидами
- 4) свободно использованы при указаниях в анамнезе на аллергические реакции на пенициллин

9. АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

- 1) оказывают гепатотоксичное действие
- 2) не требуют изменения режима их дозирования при нарушении функции почек
- 3) обладают бактерицидным действием
- 4) действуют на Гр(-) бактерии

10. БАКТЕРИЦИДНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ОБЛАДАЮТ

- 1) пенициллин
- 2) гентамицин
- 3) эритромицин
- 4) линкомицин
- 5) левомицетин
- 6) ципрофлоксацин
- 7) тетрациклин
- 8) рифампицин
- 9) ванкомицин
- 10) азтреонам
- 11) аугментин

11. БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ ОБЛАДАЮТ

- 1) пенициллин
- 2) гентамицин
- 3) эритромицин
- 4) линкомицин
- 5) левомицетин
- 6) ципрофлоксацин
- 7) тетрациклин
- 8) рифампицин
- 9) ванкомицин
- 10) азтреонам
- 11) аугментин

12. ЭРИТРОМИЦИН ОКАЗЫВАЕТ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ В МАЛЫХ ДОЗАХ И БАКТЕРИЦИДНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

- 1) верно
- 2) неверно

13. ТИЕНАМ–ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

- 1) верно
- 2) неверно

14. УСТОЙЧИВОСТЬ БЫСТРО РАЗВИВАЕТСЯ К

- 1) пенициллину

- 2) цефазолину
- 3) стрептомицину
- 4) кларитромицину
- 5) линкомицину
- 6) таванику (левофлоксацин)
- 7) рифампицину
- 8) цефотаксиму
- 9) цефтриаксону

15. КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПОКАЗАНА ПРИ

- 1) тяжелом инфекционном процессе неясной этиологии
- 2) острой бактериальной инфекции
- 3) воздействии на малочувствительных возбудителей
- 4) смешанной бактериальной инфекции
- 5) предупреждении развития дисбактериоза

16. ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НАИБОЛЕЕ БЕЗОПАСНО ПРИМЕНЕНИЕ

- 1) стрептомицина
- 2) бисептола
- 3) фурадонина
- 4) пенициллина
- 5) ципролета

17. АНТИБИОТИКОМ ПЕРВОГО РЯДА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) пенициллин
- 2) ампициллин
- 3) амоксициллин
- 4) тетрациклин
- 5) гентамицин
- 6) стрептомицин
- 7) цефазолин

18. АНТИБИОТИКОМ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ МЕТИЦИЛЛИНЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ СТАФИЛОКОККОМ, ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) пенициллин

- 2) ампициллин
- 3) амоксициллин
- 4) оксациллин
- 5) аугментин

19. АНТИБИОТИКОМ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫМ СТАФИЛОКОККОМ, ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) ампициллин
- 2) амоксициллин
- 3) оксациллин
- 4) эритромицин
- 5) линкомицин
- 6) ванкомицин

20. ПРЕПАРАТОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ПНЕВМОНИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) ампициллин
- 2) левомицетин
- 3) ванкомицин
- 4) гентамицин
- 5) клацид

21. ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗНОЙ ПНЕВМОНИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) фортум
- 2) левомицетин
- 3) эритромицин
- 4) линкомицин
- 5) цефазолин

22. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ИЗ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТИПИЧНОЙ (МИКОПЛАЗМЕННОЙ, ЛЕГИОНЕЛЛЕЗНОЙ) ПНЕВМОНИИ

- 1) норфлоксацин
- 2) ципрофлоксацин
- 3) левофлоксацин
- 4) офлоксацин
- 5) ципролет

23. ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

- 1) ампициллин
- 2) гентамицин
- 3) цефтазидим
- 4) метронидазол
- 5) тетрациклин

24. АНТИСИНЕГНОЙНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НЕ ОБЛАДАЮТ СЛЕДУЮЩИЕ АНТИБИОТИКИ

- 1) тиенам
- 2) цефтазидим
- 3) ципрофлоксацин
- 4) цефепим
- 5) ампициллин

25. ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ СЛЕДУЕТ ЛЕЧИТЬ АНТИБИОТИКАМИ

- 1) в осеннее-зимний период
- 2) длительно
- 3) не следует применять вообще
- 4) при выделении гнойной мокроты и увеличении ее количества
- 5) при появлении кровохарканья

26. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

- 1) токсический гепатит
- 2) псевдомембранозный колит
- 3) крапивница
- 4) лихорадка
- 5) анафилактический шок

27. НЕФРОТОКСИЧНЫМИ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ АНТИБИОТИКИ

- 1) цефазолин
- 2) гентамицин
- 3) амикацин
- 4) ванкомицин
- 5) эритромицин

28. БОЛЬНЫМ, ПОЛУЧАЮЩИМ МИОРЕЛАКСАНТЫ ИЛИ ПРИ МИАСТЕНИИ ПРОТИВОПОКАЗАН

- 1) пенициллин
- 2) левомицетин
- 3) эритромицин
- 4) линкомицин
- 5) гентамицин

29. ОДНОВРЕМЕННО С ФУРОСЕМИДОМ (ОСОБЕННО У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА) НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ НАЗНАЧАТЬ

- 1) амоксициллин
- 2) аугментин
- 3) цефотаксим
- 4) гентамицин
- 5) клацид

30. НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

- 1) гентамицин
- 2) клацид
- 3) амоксициллин
- 4) метронидазол
- 5) полимиксин

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача № 1

Больной М., 20 лет, студент, обратился с жалобами на приступообразный надсадный, сухой кашель, повышение температуры тела до 38°C , слабость, сердцебиение, першение в горле, боли в мышцах. Заболел несколько дней назад, когда появились вышеперечисленные жалобы. Живет в общежитии. Сосед по комнате тоже болен. Объективно: состояние удовлетворительное. ЧД -22 в минуту. Перкуторно: звук легочной, голосовое дрожание проводится одинаково на симметричных участках грудной клетки. Дыхание везикулярное, в задне-нижних отделах влажные мелко-пузырчатые хрипы. Сердце – ритм правильный, ЧСС-100 в мин. АД - 120/80 мм рт. ст. Живот: без патологических изменений.

- 1. Поставьте диагноз.*
- 2. Назначьте этиотропную антибактериальную терапию.*

Задача № 2

Больная С., 58 лет, страдает в течение 5 лет сахарным диабетом II типа, средней степени тяжести. Постоянно принимает манинил. В последние 2 месяца выявлен фурункулез. Поступила в пульмонологическое отделение с жалобами на кашель со скудной слизистой мокротой, повышение температуры до $37,4^{\circ}\text{C}$, познabливание, боли в правой половине грудной клетки при дыхании. При осмотре выявлены физикальные признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии, подтвержденные рентгенологически.

- 1. Определите антибиотик первичного выбора:*
 - А. Левомецетин*
 - Б. Оксациллин*
 - В. Гентамицин*
 - Г. Эритромицин*
 - Д. Цефазолин*
- 2. На третий день лечения выбранным препаратом у больной появились крапивница, зуд кожи. Выберите альтернативный антибиотик:*
 - А. Цефтриаксон*
 - Б. Эритромицин*
 - В. Бензилпенициллин*
 - Г. Тетрациклин*
 - Д. Бисептол*

Задача № 3

Больная В., 48 лет, жалуется на боли в левом подреберье, возникающие через 20 минут после приема жареной, острой пищи, отрыжку воздухом. По данным гастроскопии, выявлен антральный гастрит, обнаружен *H. Pylori*.

Выберите возможный вариант лекарственной терапии у данной больной с обоснованием:

- 1. Амоксициллин по 1 г 2 раза в день*
- 2. Омепразол 20 мг 2 раза в день*
- 3. Гастроцепин по 2 таб 2 раза в день*
- 4. Кларитид 500 мг 2 раза в день*
- 5. Метронидазол 1 т 3 раза в день*

Задача № 4

Больной Д., 50 лет, страдающий в течение 7 лет мочекаменной болезнью и хроническим пиелонефритом обратился к урологу с жалобами на повышение температуры до 38° С, боли в поясничной области, рези при мочеиспускании, позывы на частое мочеиспускание. По данным клинического и дополнительного обследования подтверждено обострение хронического пиелонефрита.

1. Определите антибиотик первичного выбора:

- А. Левомецетин*
- Б. Ампициллин*
- В. Гентамицин*
- Г. Цефепим*
- Д. Цефазолин*
- Е. Ципрофлоксацин*

2. Укажите оптимальную продолжительность антибактериальной терапии у данного больного.

3. Назовите побочные эффекты выбранного антибиотика.

Задача № 5

Больной К., 56 лет, госпитализирован в клинику с д-зом: внебольничная пневмония в верхней доле правого легкого среднетяжелого течения. Заболел остро 5 дней назад; повысилась температура до 39°С с ознобами, на следующий день появился кашель, сначала сухой, затем со слизисто-гноной мокротой. В анамнезе: в течение многих лет злоупотребляет алкоголем, накануне выпил около 0,5 л водки. Амбулаторно был назначен азитромицин в дозе 0,25 г 1 раз в сутки.

Через 5 дней состояние больного не улучшилось, сохранялась лихорадка 38-39°С. Пациент был госпитализирован.

При осмотре в стационаре состояние больного расценено как среднетяжелое. Кожные покровы бледные с сероватым оттенком, частота дыхания 24 в мин., ЧСС – 100 в мин., АД – 110/70 мм рт. ст. В легких справа в верхних отделах выслушивались мелкопузырчатые звонкие влажные хрипы, там же определялось притупление перкуторного звука. В анализе крови: гемоглобин 120 г/л, лейкоциты 18000, палочкоядерные нейтрофилы – 16%, сегментоядерные – 76%. На рентгенограмме грудной клетки определялась инфильтрация в верхней доле правого легкого.

Выберите возможный вариант лекарственной терапии у данного больного с обоснованием:

- 1. Амоксициллин по 1 г 2 раза в день*
- 2. Цефотаксим в/в в дозе 2 г 3 раза в сутки на 5 дней*
- 3. Азитромицин 0,25 г 1 раз в сутки*
- 4. Ампициллин по 1 г 4 раза в сутки*
- 5. Амоксициллин/ клавуланат 1 г 2 раза в сутки*
- 6. Моксифлоксацин 0,4 г в/в 1 раз в сутки*

Больному был назначен цефотаксим в/в в дозе 2 г 3 раза в сутки. На 3-и сутки, несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшилось: ЧД – 32 в мин., АД – 95/60 мм рт.ст. На контрольной рентгенограмме выявлены полости деструкции правого легкого.

Бактериологическое исследование мокроты и бронхоальвеолярного лаважа: Staphylococcus aureus 10⁸

Почему не получен эффект на цефотаксим?

ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 -2,3	11 -3,4,5,7	21 -3
2 -3,4,5	12 -1	22 -3
3 -5	13 -2	23 -4
4 -3,5,6,8	14 -3,4,5	24 -5
5 -2,3,4	15 -1,3,4	25 -4
6 -1,3,4	16 -4	26 -3,5
7 -2,4	17 -3	27 -,5
8 -2,4	18 -4,5	28 -5
9 -3	19 -6	29 -4
10 -1,2,6,8,9,10,11	20 -5	30 -2,3

ОТВЕТЫ К СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ

Задача № 1

1-внебольничная атипичная пневмония, вероятно, микоплазменной этиологии. 2-кларитромицин 0,5 гр. 2 раза в день (или др.макролиды).

Задача №2

1-Б;2-Б

Задача № 3

1,2,4

Задача № 4

1-Е; 2-14дней

Задача № 5

1) 5 или 6. 2) неадекватная стартовая антибактериальная терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова Н. В., Седрадян А. Р. Место линезолида в лечении инфекционного эндокардита. Инфекции и антимикробная терапия, 2008. С. 6–11.
2. Зубков М. Н. Роль карбапенемов в условиях эскалации антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий // РМЖ. 2008, т. 16, № 2, С. 106–112.
3. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 240 с.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова, Смоленск: Макмах, 2007. 464 с.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. М.: Литерра, 2007. 746 с.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литерра, 2007. С. 302–331.
7. Синопальников А. И. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: диагностика и антибактериальная терапия в амбулаторных условиях. Пульмонология. Избранные вопросы, 2005, № 16:1-6
8. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2 / под редакцией Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 416 с.
9. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Страчунский Л. С. Пневмония. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 464 с.
10. Яковлев С. В. Устойчивость *Pseudomonas Aeruginosa* к карбапенемам: уроки исследования Mystic. // Фарматека. 2007, № 8. С. 91–93

учебное издание

Е.Б. Букреева, Т.Г. Мельник

Антибактериальная терапия в практике врача

Учебное пособие

Редактор Харитонова Е.М.

Технический редактор, оригинал-макет Забоенкова И.Г.

Корректор Зеленская И.А.

Редакционно-издательский отдел СибГМУ

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107

тел. 8(382-2) 51-41-53

факс. 8(382-2) 51-53-15

E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Подписано в печать 20.06. 2012 Г.

Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 4,25

Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

634050, Томск, ул. Московский тракт, 2