

615.2
H 151

С.М. НАВАШИН, И.П. ФОМИНА

**СПРАВОЧНИК
ПО
АНТИБИОТИКАМ**

С. М. НАВАШИН, И. П. ФОМИНА

615.2

H151

СПРАВОЧНИК ПО АНТИБИОТИКАМ

С вступительными статьями
академиков АМН СССР
проф. З. В. Ермольевой
и И. А. Кассирского

ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ,
ИСПРАВЛЕННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА» • МОСКВА • 1970

Справочник составлен на основании опыта рационального применения антибиотиков, накопленного в нашей стране и за рубежом. В нем дается характеристика важнейших антибиотических веществ (пенициллины, стрептомицины, антибиотики широкого спектра действия, препараты резерва, противогрибковые антибиотики, противоопухолевые антибиотики и др.). Подробно излагаются физико-химические свойства препаратов, их антимикробный спектр, особенности всасывания и распределения в организме. Приводится описание лекарственных форм антибиотиков, методов их применения, возможных побочных явлений. Разносторонняя характеристика каждого антибиотика и объективная оценка его достоинств и недостатков позволят врачу рационально подходить к построению индивидуальной терапии больных.

В книге рассматриваются некоторые общие вопросы, в частности изучения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, принципы их применения в различных областях клинической медицины. Большое внимание уделяется рассмотрению побочных явлений антибиотикотерапии, методам их предупреждения и лечения.

Вступительные статьи написаны академиками АМН СССР проф. Э. В. Ермольевой и проф. И. А. Кассирским.

Книга рассчитана на врачей различного профиля, работников медицинской промышленности и аптечной сети, научных работников, студентов высших и средних учебных заведений.

АНТИБИОТИКИ И СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА

Антибиотики занимают особое место не только в медицине, но и в ветеринарии и сельском хозяйстве. Они являются объектом изучения различных биологических и химических дисциплин. За последние годы резко возросло значение антибиотиков не только в лечении многих инфекционных заболеваний, но и в решении важнейших теоретических проблем биохимии. С помощью антибиотиков изучаются физико-химические закономерности каталитического действия ферментов, анализируются механизмы передачи наследственной информации на молекулярном уровне, вопросы синтеза макромолекулярных соединений, в частности белка.

Наука об антибиотиках развивается бурно. Если это развитие началось с микробиологии, то теперь проблему изучают не только микробиологи, но и фармакологи, биохимики, химики, физики, физико-химики, технологи, врачи всех специальностей и даже математики.

Антибиотики — вещества природного происхождения, обладающие выраженной биологической активностью, они могут быть получены из микробов, растений, животных, тканей и синтетическим путем.

За последние 25 лет открыты тысячи антибиотиков с различным спектром действия, однако в клинике применяется ограниченное число препаратов. Это объясняется главным образом тем, что большинство антибиотиков не удовлетворяет требованиям практической медицины.

Первый период развития науки об антибиотиках связан с эмпирическими поисками веществ из различных природных источников. Успешное развитие биологии, химии, физики привело к тому, что на смену эмпирическому периоду пришло рациональное направление. За короткий срок удалось расшифровать строение многих антибиотиков, найдены пути химических превращений, позволяющих изменять фармакологические и другие свойства антибиотиков. Изучение строения антибиотиков позволило подойти к раскрытию механизма их действия, особенно благодаря огромным успехам в области молекулярной биологии. Расширение знаний о структуре и синтезе клеточных оболочек, о роли нуклеиновых кислот помогло выяснить точки приложения действия антибиотиков в бактериальной клетке.

Наибольшее число антибиотиков различного строения получено из актиномицетов (лучистых грибов), плесневых грибов, некоторых бактерий. Производство большинства антибиотиков в промышленном масштабе осуществляется путем биосинтеза. Значительных успехов достигла селекция продуцентов антибиотиков. При ферментации применяются высокопродуктивные штаммы и специально разработанные питательные среды.

Методы выделения и очистки антибиотиков очень разнообразны и определяются химической природой активного вещества. При этом

широко используют ионообменные процессы, экстракции растворителями, осаждение.

Определение активности антибиотиков в основном производится микробиологическими методами с использованием чувствительных тест-микробов. По спектру антимикробного действия различают антибиотики, активные в отношении грамположительных микроорганизмов (пенициллины, макролиды и др.), активные в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (стрептомицины, неоммицины), антибиотики широкого спектра действия (левомицетин, тетрациклины), антибиотики с противогрибковым действием (в основном полиены).

Большие успехи в развитии химии за последние 20 лет привели к созданию антибиотиков с направленно измененными свойствами, обладающих пролонгированным действием, активных в отношении устойчивых к пенициллину стафилококков или препаратов с более широким спектром действия. К пролонгированным препаратам пенициллина относится, например, бензатинпенициллин (бициллин), который применяется для предупреждения атак ревматизма, лечения сифилиса и др.

Особое практическое значение получило в последние годы распространение устойчивых к пенициллину форм стафилококков. Такие штаммы с повышенной устойчивостью не теряют вирулентности и могут быть источником внутрибольничного заражения, поэтому большое практическое значение приобретают новые полусинтетические пенициллины, полученные на основе «ядра» пенициллина, 6-АПК (6-аминопенициллановой кислоты), и активные в отношении устойчивых стафилококков.

Помимо препаратов, действующих на устойчивые стафилококки, таким путем получены производные, активные в отношении грамотрицательных микробов.

Полусинтетические пенициллины — метициллин, оксациллин — не разрушаются ферментом пенициллиназой, выделяемой устойчивыми стафилококками, и являются высокоактивными в отношении стафилококков, устойчивых к пенициллину. Метициллин оказался эффективным при послеоперационных раневых инфекциях, эмпиемах, сепсисе, остеомиелите; он также освобождает от носительства патогенных стафилококков. В отличие от метициллина оксациллин устойчив в кислой среде, поэтому он применяется не только внутримышечно, но и внутрь, обеспечивая высокие концентрации в крови и при этом методе введения. Показания к применению этого препарата те же, что и метициллина.

Полусинтетический пенициллин — ампициллин — представляет большой интерес, так как задерживает рост не только грамположительных, но и грамотрицательных микробов (возбудителей брюшного тифа, паратифа, дизентерии). Ампициллин применяется при инфекциях верхних дыхательных путей, вызванных палочкой инфлюэнцы, пневмококком, при заболеваниях мочевого тракта, вызванных кишечной палочкой, протеем, фекальным стрептококком. В ряде случаев ампициллин эффективен при лечении больных брюшным тифом и паратифом.

Полусинтетические препараты получают также на основе 7-аминоцефалоспороановой кислоты (7-АЦК). Такие производные 7-АЦК, как цефоприин, цефалоридин, находят определенное практическое применение. Эти препараты не дают аллергических реакций у лиц, чувствительных к пенициллину.

Стрептомицин является одним из наиболее эффективных антибиотиков. Этот препарат оказывает лечебное действие при таком тяжелом заболевании, как легочная и бубонная форма чумы, о чем свидетельствует опыт стран, где чума еще не ликвидирована. Поражительные результаты были получены при раннем применении стрептомицина для лечения туберкулезного менингита. Больные, прежде неотвратно погибавшие, при своевременном лечении стрептомицином выздоравливают. До сих пор при лечении различных форм туберкулеза стрептомицин в сочетании с другими препаратами (фтивазид, ПАСК и др.) является основным лечебным средством.

С целью преодоления токсичности некоторых антибиотиков, например стрептомицина, полимиксина, дигидрострептомицина, получают различные соли и производные. Пантотенаты стрептомицина и дигидрострептомицина в некоторых случаях оказались менее токсичными, чем исходные антибиотики. Пантотеновая соль стрептомицина (пантомицин) иногда лучше переносится больными, чем другие препараты этого антибиотика.

Среди антибиотиков широкого спектра действия важнейшее значение имеет группа тетрациклинов (хлортетрациклин, окситетрациклин, тетрациклин). Представляют интерес не только пероральные формы, но и препараты для внутримышечного введения, а также гликоциклин и морфоциклин для внутривенного введения. Заслуживает внимания комбинация тетрациклина с другими антибиотиками, например, с нистатином, витаминами (витациклин). Признание лечащих врачей завоевала комбинация олеандомицина с тетрациклином — олететрин и др.

Для профилактики осложнений гриппа, кори, коклюша широко применяются тетрациклины, препараты макролидов. Большое значение для ликвидации трахомы имеют препараты пролонгированного действия группы тетрациклина — дибиомицин и дитетрациклин. Антибиотики широкого спектра действия с успехом применяются при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей. Однако все еще остаются актуальной проблемой изыскания новых эффективных препаратов для лечения дизентерии у детей, особенно раннего возраста, когда заболевание часто имеет затяжной характер и приводит к резкому нарушению общего состояния ребенка. Наряду с этим наблюдается прогрессивное нарастание устойчивости дизентерийных микробов к применяемым антибиотикам.

Среди острых кишечных заболеваний у детей раннего возраста значительное место занимают колиэнтериты. Энтеропатогенная кишечная палочка чувствительна к антибиотикам группы неомицина (канамицин, мономицин) и препаратам полимиксина. При бруцеллезной инфекции в эксперименте и в клинике хороший эффект дает внутримышечное введение тетрациклина с вакциной и гормонами.

Для рационального применения антибиотиков и повышения их терапевтического эффекта проводится углубленное изучение механизма действия. Зная особенности действия антибиотиков на микробную клетку, можно разработать комбинированное применение антибиотиков для лечения инфекций, вызванных устойчивыми возбудителями. Синтез антибиотиков с заранее заданными свойствами требует новых подходов к изучению механизма их действия. С этой целью изучают зависимость действия антибиотиков от их химического строения, наличия активных центров молекулы и других тонких структурных особенностей, объясняющих действие антибиотиков. Хотя в данной области в последние годы достигнуты значительные ус-

пехи, вопрос об интимном механизме действия многих антибиотиков нельзя считать полностью решенным.

Установлено, что многие антибиотики (пенициллины, полимиксин и др.) нарушают синтез клеточной стенки чувствительных к ним микробов. Другие антибиотики (цикloserин, ванкомицин, новобинолин, ристоцетин) тоже препятствуют синтезу клеточной стенки, но на другой ее стадии. Например, цикloserин препятствует включению α -аланина в пептидную цепь полимера клеточной стенки в силу структурного сходства с ним. Пенициллин практически безвреден для животной клетки, поскольку в составе животных клеток нет этого полимера. Стрептомицин в отличие от пенициллина не нарушает синтез стенки микробной клетки, но повышает ее проницаемость. Получены многочисленные данные о том, что стрептомицин угнетает образование адаптивных ферментов. Показано, что стрептомицин вступает в соединение с нуклеиновыми кислотами клетки, в результате чего нарушается синтез белка. Совокупность экспериментальных данных свидетельствует о том, что стрептомицин оказывает сложное и многообразное действие на микробные клетки.

Хлорамфеникол (левомицетин) отличается высокой избирательностью действия на синтез белка микробной клетки. Однако оно отличается от влияния стрептомицина.

Как и левомицетин, тетрациклины и эритромицин являются специфическими ингибиторами синтеза белка, нарушая его на различных стадиях. Тетрациклин подавляет синтез белка, препятствуя присоединению транспортной РНК к рибосомам бактериальной клетки.

Изучение взаимодействия антибиотиков с микроорганизмами на субклеточном и молекулярном уровне позволяет использовать их не только как объект исследования, но и как средство, открывающее новые возможности для расшифровки многих интимных механизмов бактериальной и общей физиологии.

При введении в практику нового препарата огромную роль играет определение токсичности препарата для человека. Накопленный клинический опыт дал возможность уточнить показания и противопоказания к применению антибиотиков, внести изменения в комбинированную терапию, разработать рациональные схемы применения антибиотиков, привлечь внимание к повышению защитных сил организма и т. д. Достигаемое с помощью антибиотиков уменьшение количества возбудителей или задержка их роста облегчает действие защитных сил организма, будь то общие, местные, гуморальные, клеточные или другие защитные факторы.

Судьба антибиотиков в организме определяется их фармакокинетикой, метаболизмом и степенью связывания белками. Предпосылкой для хорошего терапевтического действия является достаточная всасываемость. Концентрация антибиотиков в крови определяется многими факторами: степенью всасываемости антибиотика, распределением в организме и выделением, биохимическими превращениями и его распадом в тканях, диффузионной способностью и, наконец, концентрацией в очаге. При связывании антибиотиков сывороткой снижается не только антибактериальное действие, но и диффузионная способность. В организме все антибиотики подвергаются ферментативному воздействию, при этом некоторые препараты активируются.

В последние 10 лет многие группы антибиотиков значительно пополнились новыми представителями. Среди них — полусинтетические пенициллины, макролиды, аминогликозиды, антибиотики, широко применяемые в клинике.

По антибактериальному спектру к пенициллинам близка группа макролидов: эритромицин, олеандомицин и др. Эти антибиотики применяют в клинике для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к пенициллину микроорганизмами, при непереносимости большими пенициллина или в тех случаях, когда возбудители заболевания устойчивы к пенициллину.

Группа аминогликозидов, активных в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включает, помимо стрептомицина, также неомицин, канамицин, мономицин (паромомицин), гентамицин. В настоящее время установлена идентичность фрамицина, колимицина, мицерина с неомицином, а также мономицина, паромомицина и аминосидина. Для всей группы неомицинов характерно наличие перекрестной устойчивости. Мощным препаратом широкого спектра действия и активным при туберкулезе является канамицин. Этот препарат значительно менее токсичен, чем неомицин и мономицин, что позволяет применять его парентерально.

Большинство антибиотиков, обладающих противогрибковым действием, получено из актиномицетов. Это в первую очередь полиеновые антибиотики, которые в зависимости от числа двойных связей делят на тетраены, пентаены, гексаены, гептаены. Наибольшее практическое значение приобрели гептаены, к которым относятся трихомицин, каидицидин, амфотерицин, а из тетраенов — нистатин и пимарицин. Все полиеновые антибиотики обладают сходным химическим строением и свойствами и активны при грибковых заболеваниях.

В последние годы значительно пополнился ряд антибиотиков, обладающих противоопухолевым действием. Большинство из них оказывает тормозящее действие на синтез нуклеиновых кислот раковой клетки. Известные цитостатические антибиотики можно разделить на три группы: 1) первично влияющие на синтез РНК (актиномицины, хромомицины, митрамицин, оливомицин, погаломицин, рубомицин, даунорубицин); 2) первично влияющие на синтез ДНК (митомицин С, блеомицин, стрептонигрин, брунеомицин); 3) влияющие на синтез РНК и ДНК (эхиномицин).

Широкое применение антибиотиков в течение 25 лет позволило выявить многообразие оказываемого ими побочного действия и разработать меры борьбы с ним. Массовое использование антибиотиков биологически закономерно привело к появлению бактерий, устойчивых к ним. Способность к образованию устойчивых штаммов у различных микробов неодинакова. Наиболее быстро появляются устойчивые формы у стафилококков, кишечной палочки, энтерококка, туберкулезного микроба.

Для борьбы с появлением устойчивых форм микроорганизмов, помимо создания новых препаратов с иным механизмом действия, широко применяется комбинированная терапия. Несмотря на быстро развивающуюся устойчивость к стрептомицину туберкулезных микробактерий, раннее применение стрептомицина в комбинации с другими препаратами (ПАСК, ГИНК, фтивазид, циклосерин и др.) позволило практически достигнуть излечения при многих формах туберкулеза. Различный механизм действия препаратов обеспечивает разностороннее влияние на микробную клетку, что дает хороший результат.

Важным условием предупреждения появления устойчивых форм является периодическая замена широко применяющихся антибиотиков и создание так называемых антибиотиков резерва, к кото-

рым относятся макролиды, новобиноцины, линкомицины, фузидины и другие препараты.

Актуальными для клиники остаются предупреждение и лечение аллергических реакций при проведении антибактериальной терапии.

Важнейшей задачей остается создание новых препаратов антибиотиков с выраженным этиотропным действием, которые были бы активными в отношении устойчивых форм микробов и оказывали бы минимальное побочное действие на организм человека.

Академик АМН СССР
проф. З. В. Ермольева

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Антибиотикотерапия относится к химиотерапии, так как с того момента, когда антибиотик получают в виде определенного вещества, его можно рассматривать как химиотерапевтический препарат. Общие принципы химиотерапии и ее частные законы в одинаковой мере относятся к антибиотикотерапии, и врачи, применяя антибиотики в клинике, должны хорошо знать эти законы.

К сожалению, широкие массы врачей не всегда точно представляют себе само понятие химиотерапия. Многие из них не разграничивают четко и принципиально понятий химиотерапия и фармакотерапия. «Химиотерапия» — термин условный (ведь и фармакотерапия осуществляется при помощи химических средств), но возникла необходимость создать этот термин, чтобы как-то отделить в принципиальном и научно-теоретическом плане антимикробную терапию от фармакотерапии.

Под химиотерапией в основном понимается специфическое антимикробное, антипаразитарное лечение при помощи химических веществ. Правда, за последнее время выдвинута новая область химиотерапии — химиотерапия злокачественных опухолей. Может показаться, что это нарушает наше определение химиотерапии, но и здесь в известной мере вторгается условность. Если исходить из того, что клетки злокачественной опухоли представляет собой как бы чужеродные образования, которые мы уничтожаем при помощи лекарственных препаратов, то тогда понятие «химиотерапия» здесь в известной мере оправдано и принципиально отличается от понятия «фармакотерапия».

Уместно, однако, заметить, что хотя антибиотикотерапия относится целиком и полностью к химиотерапии, есть нечто, что несколько отличает ее от «чистой» химиотерапии. Речь идет о том, что антибиотики предварительно отбираются по принципу биологического антагонизма (они же и образуются чаще всего путем биологического синтеза) и антимикробное действие многих из них носит отпечаток биологического (антагонистического) эффекта (поэтому при малых дозах может быть получен интенсивный терапевтический эффект). Далее ряд антибиотиков в небольших, но эффективных дозах не оказывает токсического действия и потому при необходимости может применяться длительно (что важно в лечении тяжелых и упорных заболеваний).

Химиотерапия, гесп. антибиотикотерапия, отличается еще одним важнейшим свойством — специфичностью действия против болезнетворных возбудителей в условиях организма человека (именно в условиях организма, а не пробирки). Это положение составляет коренную основу всей химиотерапии; оно определило ее становление как теоретической и клинической науки, развитие и прогресс.

Из концепции специфического антимикробного действия антибиотиков можно сделать следующие практические выводы.

1. Окончательная апробация антибиотика, установление его спектра действия осуществляются на экспериментальном животном (зараженном тем или иным микробом) и на больном человеке. Только после такого испытания антибиотик может быть рекомендован как лечебный препарат в клинике.

2. Если препарат направлен против болезнетворных возбудителей, он должен применяться в достаточной дозе, его концентрация в организме должна быть высокой и поддерживаться постоянно на этом уровне. В этой связи рассуждения о «малых дозах», возбуждающих иммунные механизмы организма, подавляющих в конечном итоге микробов и действующих якобы по «рефлекторным» механизмам, должны отклоняться. Малые дозы, рефлекторные механизмы, гуморальная регуляция — все это параметры действия фармакологических препаратов. Химиопрепараты и антибиотики действуют по иным законам. В настоящее время клиника и эксперимент обладают четкими доказательствами того, что лечебные механизмы химиопрепаратов направлены против микробов и что достаточные дозы их могут быстро прекращать жизнедеятельность микробов и так же быстро приводить к выздоровлению от «коротких» болезней («обрыв» крупозной пневмонии и гонореи пенициллином или сульфонидами в течение 1—2 суток, «обрыв» европейского возвратного тифа новарсенолом в течение 16 часов и т. д.).

Основным принципом рациональной антибиотической терапии мы считаем выработку правильных показаний к ней. Нельзя не отметить, что у нас имеет место часто огульное и необоснованное назначение антибиотиков, тем более что в нашей стране они широко доступны, недороги, а в лечебных учреждениях применяются бесплатно.

Прежде всего следует ориентироваться, конечно, на клинический диагноз болезни (хотя бы предварительный). Оптимальным фактором при назначении антибиотиков является микробиологическое подтверждение диагноза. Всякое повышение температуры, тем более случайное, однократное, незначительное или типа привычного субфебрилитета, не является убедительным основанием для назначения антибиотиков. Следует всегда помнить о том, что в отдельных случаях антибиотики могут дать резкую аллергическую или даже анафилактическую реакцию, поэтому широкое назначение их без достаточных оснований, особенно в амбулаторной практике, опасно и дискредитирует рациональные принципы лечения в медицине.

Мы понимаем, что антибиотикотерапия в некоторых случаях в известной мере является риском, но, применяя ее, врач должен знать, на что он идет. Разумеется, риск лечения может быть вполне оправдан, если у больного имеется тяжелое заболевание, которое может развернуться по опасному варианту. Врач должен лишь подумать, как обезопасить больного от осложнений.

Стационарные, больничные условия наиболее благоприятны для применения антибиотиков, но если антибиотики применяются в си-

ду обстоятельство на дому или в поликлинике, врач или медицинская сестра должны после первых инъекций оставаться с больным и наблюдать. Антиаллергические, десенсибилизирующие (адреналин, димедрол, пипольфен, гидрокортизон, хлористый кальций и др.), а также противошоковые средства (строфантин, кордиамин, кофеин, мезатон, симпатол и др.) должны быть наготове. Если после первых инъекций не развивается аллергическая реакция, лечение можно продолжать.

Не исключена ситуация, когда антибиотики приходится применять и при неясном диагнозе болезни. Разумеется, врач не может всегда подходить формально к решению вопроса о назначении антибиотиков, да и диагноз болезни, даже в квалифицированных клинических учреждениях, не дается в руки столь легко. Кроме того, надо понять, что врач, чувствуя огромную ответственность за судьбу больного, боится «пропустить момент», опасается, например, что у ребенка разовьется мелкоочаговая пневмония или туберкулезный менингит, а эти болезни требуют самого раннего специфического лечения. В таких условиях, безусловно, показана так называемая провизорная антибиотикотерапия. Она вполне оправдана с клинических позиций и может оказаться по сути спасительной профилактической терапией. Подобная провизорная терапия особенно широко применяется в хирургической практике, когда в брюшную полость вводят раствор пенициллина и стрептомицина и больному даже при спокойном течении послеоперационного периода назначают антибиотики с целью профилактики пневмонии, воспалительных явлений в мочевых путях и т. п.

Наконец, иногда приходится назначать антибиотики и *ex juvantibus*. Цель такого назначения двойная: 1) поставить диагноз (*diagnosis ex juvantibus*); 2) помочь больному. Установление диагноза при помощи антибиотиков возможно в случае как положительного терапевтического эффекта, так и отрицательного. Последнее имеет огромное практическое значение. Так, в случае упорной лихорадки подозрение на сепсис или длительно текущую инфекцию отпадает, если антибиотики широкого спектра, довольно длительно применяемые, не дают эффекта. Такая пробная терапия с отрицательным результатом является отличным диагностическим симптомом для распознавания лимфогранулематоза, рака, протекающего с неправильной лихорадкой, и коллагеноза.

При назначении антибиотиков в случае рациональных показаний основным принципом является дифференцированный отбор антибиотика. «Антибактериальный спектр» действия каждого антибиотика заведомо известен, поэтому назначение того или иного препарата диктуется клиническим, а также предполагаемым бактериологическим диагнозом. Последний часто бывает довольно точен. Например, при крупозной или очаговой пневмонии врач считает возбудителем пневмококка, стафилококка, стрептококка; при уросепсисе или заболевании желчных путей врач должен думать о коли-инфекции, при гонорее — о гонококке; ангина и ревматизм связаны со стрептококковой инфекцией и т. п.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что в процессе наблюдения за больным врач обязан неуклонно вести бактериологическое исследование, чтобы точно идентифицировать возбудителя болезни и тем самым сделать антибиотикотерапию наиболее рациональной.

Однако мало правильно выбрать антибиотик, нужно точно установить дозу. Как уже указывалось, закон достаточной дозы опре-

деляет успех. Химиотерапия должна быть энергичной, возбудители болезни должны быть подавлены во всех генерациях. Не следует применять это положение формально. Сила лечения безусловно должна соответствовать выраженности симптомов болезни. Вся система лечения должна быть адекватна характеру болезненного процесса.

Если речь идет о небольшой очаговой бронхопневмонии, протекающей с невысокой температурой и отсутствием интоксикации, можно обойтись небольшими дозами пенициллина (200 000 ЕД 3 раза в день). Очевидно, в подобном случае можно получить эффект и от сульфонамидных препаратов, и от антибиотиков, назначаемых перорально. Однако имеет смысл применить пенициллин парентерально, так как он действует более верно, а главное, сравнительно активная парентеральная терапия пенициллином преследует еще одну цель — профилактическую: имеется в виду предупреждение распространения пневмонии в другие отделы легких.

При тяжелом сепсисе или развивающемся остром послеоперационном перитоните, остром эпидемическом менингите и других тяжелых и быстро прогрессирующих болезнях, когда дорог каждый час (ибо состояние больного при поражении жизненно важных органов может быть необратимым), когда надо быстро остановить поступательное движение болезни, а затем сломить и побороть ее, разумеется, рекомендуется массивная терапия. Она определяется прежде всего большими дозами, дающими высокую, оптимальную концентрацию антибиотиков в крови. Это достигается лучше всего инъекциями антибиотиков. Далее, конечно, она зависит от частоты ритма введения антибиотиков, который способен непрерывно поддерживать лечебную концентрацию препарата, предохранять от падения этой концентрации вследствие естественного выделения с мочой — падения, приводящего к бурному размножению резистентных возбудителей болезни.

Для каждого антибиотика экспериментально разработаны определенные интервалы между повторными инъекциями или приемами («ритм введения»), которые надо в основном соблюдать. Разрешается делать исключение для более легких заболеваний или в период долечивания, когда практически заболевание преодолено и собственно сам организм, его иммунные факторы полностью ликвидируют болезнь. Практика показывает, что пренебрежение классической установкой по применению антибиотиков приводит к терапевтическому поражению.

Какова должна быть длительность лечения антибиотиками? По сути, выдвинув выше положение об адекватности курса лечения характеру болезни, мы уже ответили на этот вопрос, но в общей форме.

Очевидно, что весь план и сроки применения антибиотиков должны быть обусловлены и нозологической характеристикой болезни, и особенностями ее формы, течения, и состоянием реакций организма больного. Ясно, что при затяжном септическом эндокардите или тяжелой подострой септикопиемии, при туберкулезе и других тяжелых и затяжных болезнях лечение самыми эффективными антибиотиками требует длительного времени, иногда многих месяцев (как мы говорим, «для излечения больного необходим антибиотик плюс время»), и потому делать выводы о результативности применения того или иного антибиотика или комбинации антибиотиков можно только на основе длительного наблюдения за больным

и тщательного изучения динамики его заболевания в связи с проведенным лечением. Путем углубленного изучения клинико-лабораторных данных врач должен установить степень обратимости патологических явлений, особенно учитывая такие факторы, как образование некрозов, обширное абсцедирование, развитие септикопиемии, амилоидоза и т. п.

С другой стороны, при длительном лечении заболеваний надо с большим оптимизмом «ухватываться» за положительные сдвиги и продолжать терапию именно по тому плану и теми же антибиотиками, которые показали себя перспективными.

Мы предостерегаем лечащих врачей, чтобы они не делали «скоропелых» выводов о бесполезности того или иного антибиотика по первым дням, неделям и даже первому месяцу лечения. Любой опытный клиницист это понимает, но, к сожалению, неопытные врачи еще в «стартовом периоде» лечения склонны к разочарованию, отменяют один антибиотик за другим, непрерывно совершают ненужные «перебежки» от одного «нового» препарата к другому и нервничают родственников больных указанием на необходимость приобретения самых последних и новейших препаратов. Находятся и такие «специалисты по антибиотикотерапии», которые, не зная глубоко учения о химиотерапии и не умея спокойно, реалистически анализировать факты в глубоком клиническом плане, каждые 3—4 дня отменяют один антибиотик за другим и предлагают «новые» и «новейшие» препараты.

Каждодневный клинический опыт укрепляет нас в убеждении, что «старые» антибиотики — пенициллины, стрептомицины и тетрациклины — сохраняют и сегодня высокую эффективность в клинике при лечении процессов, вызванных чувствительными формами возбудителей, при условии применения их в достаточных дозах.

Вместе с тем при разработке схем лечения нельзя учитывать лишь один фактор — чувствительность возбудителей. Эффективность терапии — это уравнение со многими неизвестными, где решение (определение) клинического X является самым главным.

Крупозная пневмония стала протекать более легко, и это наблюдается в самых широких масштабах. В клинике практически не встречается резистентных к пенициллину пневмококков. Массовая статистика как в СССР, так и во многих странах, где рационально и широко применяют пенициллинотерапию, говорит о том, что летальность при крупозной пневмонии практически снизилась до 0,5—1%, причем стойко держится на этих показателях. Далее, мы не замечаем, чтобы при пенициллинотерапии кризис наступал с задержкой (обычно в 1-е и 2-е сутки). Исчезли тяжелые осложнения крупозной пневмонии. Ссылки же некоторых авторов на то, что вообще при пневмониях (очаговых и крупозных), леченных антибиотиками, участились случаи пневмосклерозов и что это якобы свидетельствует о возросшей роли резистентности микробов, не являются обоснованными. Естественно, что если прежде больные, заболевшие пневмонией (среди них обычно много страдавших в прошлом хроническим бронхитом, эмфиземой и пр., особенно предрасположенных к пневмонии), умирали в большом проценте случаев, то после выздоровления от острого заболевания у части из них обнаруживалась тенденция к развитию хронических бронхолегочных процессов. Добавим, что ответственность за это развитие больше должна возлагаться на реактивность организма, а не на активность резистентных микробов.

Собственно говоря, в приведенном примере заключено частично и решение другого вопроса. Мы видим, как осторожно клиника должна подходить к утверждению о резистентности микробов к антибиотикам. Сюда надо присоединить возможность неправильного подбора антибиотика (вследствие отсутствия бактериологической идентификации процесса), особенность случая, предшествующие заболевания (исходное состояние), неправильное лечение (малые дозы, приведшие к резистентности, и пр.). Добавим, что положительная характеристика антибиотика определяется его химиотерапевтическим индексом, указывающим, например, на его низкие токсические свойства по отношению к человеческому организму, что позволяет значительно повышать «потолок» доз и этим преодолевать лекарственную устойчивость.

Клиническая эффективность антибиотика характеризуется его распределением в органах, тканях, экскретах (например, желчи), способностью проникать через физиологические и патологические барьеры организма. Например, известный полусинтетический препарат пенициллина — ампициллин — способен в высоких концентрациях накапливаться в желчи и моче, что делает перспективным его применение при ряде билиарных и урологических заболеваний. Никакая пробирка не может решить этих чисто клинических вопросов. Они решаются в клинике при наблюдении за больным. Надеемся, что указанное не приведет читателя к мысли, что мы вообще отрицаем значение лекарственной устойчивости. Отнюдь нет. Она существует, может развиваться при лечении больного, носить масштабный характер, и это следует учитывать как реальные факты.

Необходимо строго различать формы лекарственной устойчивости, что имеет большое клиническое значение. Укажем на первичную лекарственную устойчивость, куда входит прежде всего видовая лекарственная устойчивость.

Примерами первичной устойчивости могут служить микробы (и следовательно, вызываемые ими болезни, которые в условиях организма не поддаются действию антибиотика). Например, кишечная палочка резистентна к пенициллину. Следовательно, при лечении коли-сепсиса пенициллин применять бесполезно. Пневмонии, возбудителями которых являются пневмококк, стрептококк, стафилококк, поддаются лечению пенициллином, но пневмония, вызванная диплобациллой Фридендера, не реагирует на пенициллинотерапию; при ней эффективен стрептомицин. Собственно, на этой основе и строятся экспериментально-клинический отбор антибиотиков, установление их антибактериального спектра.

Клиницисту в процессе лечения необходимо учитывать «видовую» специфичность антибиотика, обработанную экспериментально и клинически, вследствие чего каждый антибиотик имеет свой точный паспорт, отражающий его бактериальный спектр. Безусловно, выбор антибиотика или антибиотиков у постели больного должен строиться на основе учета их специфического спектра.

Вторичная лекарственная устойчивость возникает: 1) в процессе лечения (чаще всего от бессистемного лечения, применения малых доз или реже от постепенной адаптации возбудителей болезни к длительно применяемым антибиотикам); 2) от частой «встречи» микроба с антибиотиком у многих больных, подвергаемых в массовых масштабах лечению этим антибиотиком.

В борьбе с лекарственной устойчивостью следует проводить энергичную антибиотикотерапию (с применением антибиотиков резерва в больших дозах). В отдельных случаях рекомендуется внутривенное введение некоторых антибиотиков (повышение концентрации препарата в крови), которое следует, однако, назначать только по строгим показаниям и применять с большой осторожностью (малая пробная доза с последующим переходом на терапевтическую, медленное введение антибиотика в вену). Для борьбы с лекарственной устойчивостью большую роль играет также комбинированное лечение рядом антибиотиков. Метод комбинированного лечения помогает достигнуть эффекта даже в случаях с тяжелым течением процесса. Комбинированная терапия оправдана теоретически тем, что каждый антибиотик действует на различные стороны метаболизма микроба-возбудителя.

В очень тяжелых случаях, естественно, тактика антибиотикотерапии требует назначения с самого начала комбинированной антибиотикотерапии — комплекса антибиотиков. В других случаях, протекающих вначале относительно благоприятно, терапия обычно начинается одним антибиотиком, но при отсутствии клинического эффекта возникает необходимость комбинированного лечения. При этом, помимо направленности действия, необходимо учитывать и характер токсичности препаратов.

Проблема лекарственной устойчивости в целом рождает необходимость упорной систематической терапии — до полного преодоления болезни. Однако при некоторых болезнях, которым свойственно циклическое течение (ревмосепсис, ревматизм, туберкулез и др.), необходимо прибегать к курсовому лечению (циклы лечения длятся 1—1½—2 месяца, за ними следуют интервалы, которые можно назначать при стихании болезненного процесса). Интервалы при антибиотикотерапии полезны: они как бы дают организму «отдых» от токсически действующих лекарств.

Необходимо еще раз указать на возможность рационального применения и общих методов лечения, и специальных фармакологических методов как фона антибактериальной терапии. Несмотря на непреложную терапевтическую эффективность антибиотиков, лечение больных инфекционными и септическими заболеваниями (особенно тяжелых) не может быть ограничено только ими. Конечный успех и полное излечение больного зависят от общего состояния макроорганизма. У тяжелого, истощенного больного применение самых активных антибиотиков может оказаться безрезультатным, так как развиваются тяжелые расстройства белкового, витаминного, углеводного, жирового и минерального обмена. Известное значение имеет истощение витаминных ресурсов организма. В эксперименте и в клинике было показано, что переносимость антибиотиков повышается при добавлении различных витаминов — аскорбиновой кислоты, рибофлавина и никотиамида. Назначение витаминов улучшает терапевтический эффект, а вместе с рациональным питанием и переливанием крови (если они показаны по состоянию крови) способствует повышению защитных сил организма.

Наконец, мощным подспорьем антибиотической терапии являются кортикостероиды. Вопреки первоначальным представлениям о противопоказанности стероидных гормонов при инфекционных процессах (снижение иммунитета, уменьшение защитных воспалительных реакций и пр.) этот метод в настоящее время получил обоснованное признание. Стероиды сами по себе могут снижать реактивные

явления, вызванные инфекционным процессом. При некоторых хронически протекающих инфекциях (сопровождающихся к тому же аллергическими и аутоиммунными явлениями вплоть до коллагенозов) стероиды снимают эти опасные наслоения, имеющие тенденцию к самостоятельной эволюции с развитием склероза органов и их вторичной дистрофией и т. п.

Рассасывая гранулему (в которой бактерии забаррикадированы массой эпителиоидных клеток) и развивающийся фиброзный барьер, кортикостероиды разрушают патологические барьеры. Микробы благодаря этому могут диссеминироваться, но становятся добычей антибиотиков и погибают. Так решается одна из важных проблем антибиотикотерапии — преодоление патологических барьеров, мешающих антибактериальным препаратам достигнуть инфекционного очага.

Вместе с тем следует помнить, что гормональную терапию ни в коем случае нельзя назначать в таких условиях без антибиотиков. Это угрожает срывом иммунитета и диссеминацией инфекции. Гормоны следует назначать только при обязательном сочетании с эффективными антибиотиками, тогда получится двойной эффект — антимикробный и противовоспалительный.

Дозы кортикостероидов не должны быть слишком высоки — 25—30 мг в день, а при развитии сопутствующего коллагеноза — до 50—60 мг. Однако не следует увлекаться длительной гормональной терапией, тем более большими дозами. По достижении эффекта необходимо вовремя снизить дозу, а затем быстро отменить кортикостероиды, чтобы они не мешали развитию у больного всегда «долечивающего» антиинфекционного иммунитета.

Академик АМН СССР
проф. И. А. Кассирский

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ

Термин «антибиотик» был предложен в 1942 г. С. А. Ваксманом для обозначения веществ, образуемых микроорганизмами и обладающих антимикробным действием. В дальнейшем многие исследователи предлагали свои определения, вкладывая в них подчас слишком ограниченное толкование либо, наоборот, чрезмерно расширяя область применения.

По З. В. Ермольевой (1946), М. М. Шемякину, А. С. Хохлову (1961), М. Герольду (1966) и др., антибиотиками следует называть продукты обмена любых организмов, способные избирательно убивать микроорганизмы (бактерии, грибы, вирусы и др.) или подавлять их рост. Такое определение является наиболее удачным с теоретической точки зрения и отражает современное состояние вопроса.

В последнее время получил признание термин «противоопухольный антибиотик», хотя он и не укладывается в рамки данных определений.

Нам представляется целесообразным понимать под антибиотиками химиотерапевтические вещества, образуемые микроорганизмами или полученные из иных природных источников, а также их синтетические аналоги или производные, обладающие способностью избирательно подавлять в организме большого возбудителей заболеваний и (или) задерживать развитие злокачественных новообразований.

Антибиотики и их производные выпускаются в виде разнообразных лекарственных форм для парентерального, внутреннего и местного применения.

Медицина предъявляет следующие основные требования к антибиотическим веществам:

- отсутствие или низкий уровень токсичности препарата и продуктов его разрушения в организме;
- выраженный антимикробный эффект в условиях организма;
- медленное развитие устойчивости в процессе применения;
- хорошая растворимость в воде, стабильность в обычных условиях хранения в течение длительного срока;
- сохранение антимикробного действия в различных условиях среды, физиологических жидкостей и тканей организма.

Практически ни один из препаратов антибиотиков не отвечает всем перечисленным требованиям. По счастливому совпадению первый и наиболее важный антибиотик — пенициллин — обладает наиболее удачным терапевтическим индексом, свидетельствующим о громадном разрыве между лечебными и токсическими дозами. Однако и пенициллин не может рассматриваться как идеальное лечебное средство по двум основным причинам. Во-первых, в последние годы получили широкое распространение микроорганизмы, ус-

тойчивые к пенициллину, и препарат оказывается неэффективным при многих патологических процессах, вызываемых этими возбудителями, прежде всего стафилококками. Во-вторых, в определенном проценте случаев пенициллин вызывает у больных аллергические явления подчас тяжелого характера, вплоть до анафилактического шока.

Приведенный пример показывает, что удовлетворение требованиям медицины при создании нового препарата является достаточно сложной задачей, трудно разрешимой полностью. Повышение степени чистоты препаратов, освобождение их от сопутствующих неактивных примесей, создание производных, обладающих новыми ценными для практики свойствами (растворимость, длительность действия и др.), и изготовление их в виде разнообразных лекарственных форм позволяют значительно расширить область применения антибиотика и повысить его эффективность.

Антибиотические вещества относятся к химиотерапевтическим, этиотропным средствам, которые избирательно подавляют (или прекращают) рост микроорганизмов — возбудителей заболевания в организме больного. Ввиду того что по физико-химическим свойствам многие антибиотики принадлежат к различным классам соединений, конкретный механизм антимикробного эффекта может быть различным.

По основным типам антимикробного действия антибиотики могут быть разделены на бактерицидные и бактериостатические. При большинстве инфекций для лечения бывает достаточно бактериостатического эффекта. Защитные силы организма больного реализуют механизмы, позволяющие освободиться от возбудителей, подвергшихся воздействию антибиотика. Но при некоторых заболеваниях, когда защитные реакции ослаблены, необходимо обеспечить бактерицидный эффект.

В клинической практике при изучении чувствительности микроорганизмов к антибиотику следует прежде всего установить факт подавления роста возбудителя, а также принадлежность данного антибиотика к группе веществ с определенным типом действия. Концентрация антибиотика в организме больного, особенности возбудителя, стадия его развития и другие факторы могут влиять на выраженность действия препарата.

✓ Бактерицидный тип действия характерен для пенициллинов (как биосинтетических, так и полусинтетических), стрептомицинов, неомицина, канамицина, полимиксинов, цефалоспоринов. При назначении этих антибиотиков в значительных дозах и при благоприятных условиях в организме больного могут быть достигнуты концентрации, достаточные для осуществления бактерицидного эффекта.

Для большинства антибиотиков резко выражены различия между значениями концентраций, вызывающих бактериостатический и бактерицидный эффект. Имеются препараты, которые и в очень больших концентрациях оказывают лишь бактериостатическое действие. При некоторых тяжелых инфекциях (эндокардиты, сепсис, пиелонефриты, остеомиелиты) бактерицидные антибиотики более эффективны, уменьшая число рецидивов и случаев носительства. Бактерицидные антибиотики показаны также в тех случаях, когда защитные силы макроорганизма ослаблены. При применении бактерицидных препаратов возможны перерывы в курсах лечения. Бактериостатические вещества, как правило, следует применять длительно и обеспечивать постоянный уровень концентрации в организме.

Следует отличать развитие устойчивости микроорганизмов к антибиотикам от их переживания в организме больного, связанного главным образом с внутриклеточным расположением. Локализация возбудителей в очагах, малодоступных для действия антибиотиков, особенно характерна для туберкулеза, стрептококковых инфекций, тифов, риккетсиозов, бруцеллеза, лепры.

Биохимические механизмы действия антибиотиков интенсивно изучаются во всем мире, особенно в последние годы. Однако для многих препаратов еще не установлены конкретные точки приложения их действия на определенные стороны обмена микроорганизмов.

Подавление синтеза оболочки (стенки) бактериальной клетки характерно для действия пенициллинов, цефалоспоринов, циклосерина, новобиоцина, ристомидина, ванкомицина. Повреждение клеточной стенки как системы, обеспечивающей стабильность клетки во внешней среде, приводит к тяжелым нарушениям. Так как синтез клеточной стенки происходит в период размножения микроорганизма, антибиотики данной группы, как правило, действуют лишь в этой стадии.

Ряд антибиотиков (полимиксин, стрептомицин и др.) имеет точкой своего приложения цитоплазматическую мембрану бактериальной клетки и нарушает ее проницаемость для ряда продуктов обмена веществ. Этот механизм действия не связан с размножением клетки; он может реализовываться и в стадии покоя.

Блокирование реакций обмена веществ микроорганизма может быть обусловлено воздействием на синтез белка или антиметаболическим действием. Левомидетин, тетрациклины, эритромицин, стрептомицин могут воздействовать на возбудителей не только в стадии размножения, но и в покое, хотя в этом случае эффект антибиотика менее выражен.

При лечении антибиотиком даже при отсутствии устойчивости к нему микрофлоры определенное число микробов как в эксперименте, так и особенно в организме больного человека может сохранять жизнеспособность. Обычно этому способствуют внутриклеточное расположение микроорганизмов, разрастание плохо васкуляризованной рубцовой ткани вокруг очага инфекции, нерациональное назначение препаратов.

• • •

За 25 лет, начиная с 1939 г., т. е. с момента возобновления работ по пенициллину оксфордской группой исследователей, было открыто более 50 антибиотических веществ, применяемых в качестве лечебных препаратов. В 1939—1950 гг. было описано около 15, в 1951—1960 гг. — около 20, в 1961—1968 гг. — более 10 антибиотиков. Эти данные свидетельствуют о том, что темп открытия новых антибиотиков не снижается, однако для каждого периода характерны определенные тенденции. За первое десятилетие были получены все главные («большие, многотоннажные») антибиотики, такие, как бензилпенициллин, стрептомицин, хлорамфеникол, хлортетрациклин и окситетрациклин. В следующее десятилетие были открыты антибиотики резерва, эффективные в отношении возбудителей, устойчивых к главным антибиотикам (макролиды, новобиоцин, ванкомицин, циклосерин, канамицин и др.), и тетрациклины. По объему производства

Большинство резервных препаратов не достигает уровня пенициллина или стрептомицина, однако выпуск их во всем мире весьма значителен. Шестидесятые годы характеризуются такими крупными событиями, как открытие полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов и активных противоопухолевых антибиотиков.

Классификация антибиотических веществ строится по различным признакам — источникам их получения, химическим свойствам, масштабу производства — области клинического применения. Каждая из этих классификаций имеет определенные недостатки.

Для удобства изложения материала в настоящем справочнике в основу классификации антибиотиков положен их антимикробный спектр.

1. Антибиотики группы пенициллина.

2. Антибиотики группы стрептомицина.

3. Антибиотики резерва, активные в отношении устойчивых к пенициллину грамположительных микроорганизмов.

Макролиды (эритромицин, олеандомицин, карбомицин, спирамицин и др.); полусинтетические пенициллины (метициллин, оксациллин и др.); новобиоцин; ванкомицин; фузидин; линкомицин; пиостаин; рифамицин, бацитрацин.

4. Антибиотики широкого спектра действия.

Тетрациклины; левомецетин.

Полусинтетические пенициллины (ампициллин, карбенициллин); полусинтетические цефалоспорины (цефалотин, цефалоридин); аминогликозиды.

5. Противотуберкулезные антибиотики.

Препараты первого ряда: стрептомицин и его производные.

Препараты второго ряда: флоримицин (виомицин), циклосерин, канамицин, рифампицин, капреомицин.

6. Противогрибковые антибиотики.

Нистатин, гризеофульвин, амфотерицин В, леворин.

7. Противоопухолевые антибиотики.

Актиномицины; группа ауреоловой кислоты; антрациклины; группа стрептонигрина (брунеомицина).

В тексте справочника названия большинства антибиотиков даны в соответствии с международной номенклатурой ВОЗ; приведены также наиболее употребительные синонимы и торговые марки препаратов.

Использованы следующие общепринятые сокращения:

кг — килограмм;

г — грамм;

мг — миллиграмм;

мкг — микрограмм;

мл — миллилитр;

мг/кг — доза вещества в мг на 1 кг веса;

мкг/мг — активность вещества в мкг на 1 мг препарата;

мкг/мл — концентрация вещества в мкг на 1 мл;

мкг/г — содержание вещества в 1 г субстрата;

ЕД — единица активности антибиотика;

ЕД/мл — концентрация антибиотика в ЕД на 1 мл среды;

ЕД/мг — активность антибиотика в ЕД на 1 мг препарата;

МПК — минимальная подавляющая рост микроорганизма концентрация антибиотика, выражается в мкг/мл или ЕД/мл.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРОБОВ К АНТИБИОТИКАМ

Рациональное применение антибиотиков в каждом отдельном случае должно быть основано на знании индивидуальных особенностей организма больного и течения инфекционного процесса, антибактериального спектра препарата и чувствительности возбудителя заболевания. Успех антибиотической терапии во многом зависит от правильного выбора антибиотика, что возможно лишь при наличии раннего бактериологического диагноза, дополненного результатами определения чувствительности выделенного возбудителя.

Степень чувствительности испытуемых штаммов определяется минимальной концентрацией антибиотика (МПК), способной полностью подавить развитие микробов.

Чувствительность микроорганизмов к антибиотическим препаратам не является постоянным свойством. У отдельных особей, входящих в состав популяции, чувствительность колеблется, заметно отклоняясь от среднего значения МПК для штамма в целом.

Кроме гетерогенности в пределах штамма, существует гетерогенность в пределах вида. Существенные колебания чувствительности можно обнаружить среди различных штаммов микробов одного вида, выделенных от разных больных.

По степени чувствительности к основным антибиотикам, применяемым в клинике, в соответствии со схемой Уэлча (табл. 1) или Кирби (табл. 2) микробы распределяют на три группы: чувствительные, умеренно чувствительные и устойчивые. При этом к чувствительным относят большинство штаммов микроорганизмов, рост которых прекращается при концентрациях, обнаруживаемых в крови больного при обычных терапевтических дозах антибиотиков. К умеренно чувствительным относятся штаммы, для угнетения которых требуются концентрации, наблюдаемые в крови при введении максимальных доз препарата (табл. 3). В группу устойчивых входят микроорганизмы, рост которых можно подавить *in vitro* лишь при высоких концентрациях, которые в организме создать не удастся.

Таблица 1

Распределение микробов по степени чувствительности к антибиотикам на основе минимальной подавляющей рост концентрации (схема Уэлча)

Антибиотик	МПК для штаммов		
	чувствительных	умеренно чувствительных	устойчивых
Пенициллин, ЕД/мл	До 0,5	0,5—1	> 1
Стрептомицин, мкг/мл	» 5	5—10	> 10
Тетрациклин »	» 5	5—10	> 10
Левомецетин »	» 15	15—25	> 25

Знание этих соотношений и учет степени чувствительности к антибиотикам возбудителя заболевания позволяют предсказать результативность терапии.

Таблица 2

Распределение микробов по степени их чувствительности
к антибиотикам (схема Кирби)

Антибиотик	МПК для штаммов		
	устойчивых или слабо- чувствитель- ных	умеренно чувствитель- ных	чувствитель- ных
Пенициллин, ЕД/мл	> 25	2—25	< 2
Стрептомицин, мкг/мл	> 50	25—50	< 25
Тетрациклин »	> 50	10—50	< 10
Левомецетин »	> 50	10—50	< 10
Эритромицин »	> 10	10—50	< 5
Полимиксин В »	> 10	2—10	< 2

Необходимость изучения чувствительности диктуется широким распространением в последние годы антибиотикоустойчивых штаммов микробов и связанным с этим снижением эффективности антибиотикотерапии.

Быстрота возникновения устойчивости определяется рядом факторов: свойствами антибиотика, природой микроорганизма, условиями взаимодействия микробов с антибиотиками и др.

Особенно быстро микробы приобретают устойчивость к стрептомицину, эритромицину, новобиноцину, медленнее — к пенициллину, антибиотикам широкого спектра действия. За более чем 20-летний период применения антибиотиков одни микроорганизмы почти не изменили своей чувствительности к антибиотикам (гемолитические стрептококки, пневмококки), чувствительность других резко снизилась.

Чаще всего устойчивые к антибиотикам штаммы встречаются среди патогенных стафилококков. В СССР, по данным многих исследователей, с 1948 г. постепенно уменьшается число штаммов стафилококков, чувствительных к пенициллину и другим антибиотикам. В настоящее время установлено, что среди свежевыделенных штаммов стафилококков лишь 12,5—35,2% сохраняют чувствительность к пенициллину, стрептомицину и левомецетину.

Предложен ряд теорий, объясняющих механизм возникновения устойчивости микробов к антибиотикам. Распространение устойчивых штаммов связывают прежде всего с селекцией наименее чувствительных к препарату особей, входящих в состав популяции. Внутри популяции одного штамма в небольшом количестве (1 на 10^6 — 10^7) встречаются варианты, характеризующиеся устойчивостью к применяемым препаратам. В процессе лечения антибиотиком происходит количественное перераспределение особей в культуре, обладающих различной степенью чувствительности: чувствительные погибают; выживают и размножаются варианты со степенью чувствительности, превышающей значение средней терапевтической концентрации в крови для данного препарата.

Гетерогенность в пределах штамма и вида наблюдается не в одинаковой мере среди разных видов бактерий. Так, большинство штаммов стрептококков и пневмококков обладает одинаковой чувстви-

Изменение содержания антибиотиков в крови в зависимости от применяемых доз и метода введения

Антибиотик	Суточная терапевтическая доза, г	Метод введения	Концентрация антибиотиков в крови, мкг/мл	Максимальная суточная доза, г	Метод введения	Концентрация антибиотиков в крови, мкг/мл
Пенициллин	500 000 ЕД	Внутримышечно	0,5 ЕД/мл	1 000 000 ЕД бициллина, 5 000 000 ЕД натриевой или калиевой соли бензилпенициллина	Внутримышечно	5 ЕД/мл
Эритромицин	1,5	Внутрь	5,0	1,5	Внутривенно	15,0
Олеандомицин	2,0	»	2,0	2,0	»	5,0
Новобиоцин	1,5	»	20,0	3,0	Внутрь	40,0
Тетрациклин	1,0	»	2,0	2,0	Внутривенно	10,0
Левомицетин	2,0	»	15,0	—	—	—
Стрептомицин	1,0	Внутримышечно	10,0	3,0	Внутримышечно	30,0
Канамицин	1—1,5	»	20,0	2,0	»	40,0
Полимиксин В	0,1—0,15	»	1—2,5	0,2	»	4,0—8,0

тельностью к антибиотикам. С этим, по-видимому, и связан тот факт, что данные виды микробов редко приобретают устойчивость в условиях клиники. Наоборот, стафилококки, которые характеризуются выраженной гетерогенностью, наиболее устойчивы к антибиотикам.

Имеются данные, объясняющие появление антибиотикоустойчивых особей спонтанными мутациями: резкими скачкообразными наследственными изменениями, возникающими в микробной популяции. Антибиотик производит отбор этих появившихся устойчивых клеток.

Степень развития устойчивости зависит от вида возбудителя и свойств антибиотика. Известно два типа развития устойчивости: 1) «стрептомициновый» — быстрое нарастание устойчивости уже после однократного контакта с антибиотиком; характерен для стрептомицина, эритромицина, олеандомицина, новобиоцина, линкомицина, фузидина и др.; 2) «пенициллиновый», при котором развитие

устойчивости происходит медленно, ступенеобразно. К этой группе относится большинство используемых в клинике антибиотиков: пенициллины, левомицетин, бацитрацин, полимиксин, циклосерин, противогрибковые антибиотики. Постепенно, ступенеобразно нарастает резистентность к тетрациклинам, канамицину, неомицину, мономицину, виомицину, цефалоспориноу.

Наряду с процессом постоянного отбора среди особей с различной чувствительностью к антибиотикам происходит и адаптация микроорганизмов к вредным условиям внешней среды. Приобретение микроорганизмами устойчивости к антибиотикам сопровождается изменениями в характере обмена веществ, наблюдается усиленное образование ферментов, разрушающих токсический для бактерий агент; появляются адаптивные энзимы или исчезают пути обмена, которые исходно были чувствительны к вредному влиянию антибактериальных веществ.

Существуют и другие механизмы, благодаря которым микробы могут приобрести устойчивость к антибиотикам. Повышение устойчивости к пенициллину штаммами стафилококков связано с усиленной продукцией в присутствии этого антибиотика фермента пенициллиназы, способной разрывать β -лактамное кольцо пенициллина и превращать его в пенициллоновую кислоту, лишенную антибактериальных свойств. Пенициллиназа является строго специфичным ферментом. Образование его можно увеличить, употребляя пенициллин как субстрат.

В процессе приобретения устойчивости в самой бактериальной клетке происходят изменения, которые отражают механизм возникновения этих изменений. Если пониженная чувствительность культуры связана с отбором наименее чувствительных особей, то это не вызывает существенных изменений в свойствах микроба. Если же приобретение устойчивости является результатом адаптации, то оно сопровождается изменениями обмена веществ микробной клетки. В том случае, когда процесс приобретения устойчивости зависит от развития определенных функций (например, увеличение продукции пенициллиназы у стафилококков), заметных изменений других биохимических свойств не наблюдается.

Анализ клинического материала показывает, что для развития устойчивости в клинических условиях наибольшее значение приобретает отбор естественно резистентных штаммов; адаптация к антибиотику хотя и имеет место, отступает на второй план. Нередко приобретенная устойчивость к одному антибиотику может распространяться на другие, близкие по химическому строению препараты, механизм действия которых идентичен. Степень перекрестной устойчивости может быть различной; иногда она равна устойчивости к основному препарату.

В группе пенициллинов наблюдается полная перекрестная устойчивость между бензилпенициллином, феноксиметилпенициллином и фенетилпенициллином, между оксациллином и метилпенициллином. Существует перекрестная устойчивость между стрептомицином и неомициновыми антибиотиками, варьирующая в зависимости от вида бактерий. Наиболее высока она для микробов кишечной группы. Полная перекрестная устойчивость наблюдается среди тетрациклиновых антибиотиков, частичная — среди макролидов.

Возможность развития перекрестной устойчивости необходимо учитывать в клинике при комбинированной терапии, а также при замене одного лекарственного вещества другим.

Предупреждение образования и уменьшение распространения устойчивых форм микроорганизмов основываются на следующих принципах: рациональная, индивидуально построенная этиологическая терапия, применение оптимальных доз, раннее начало лечения, комбинированное применение антибиотиков с различным механизмом действия, соблюдение необходимых санитарно-гигиенических мер в лечебных учреждениях. Необходимо учитывать, что этiotропное воздействие предполагает своевременное выделение возбудителя, изучение его свойств и осуществление постоянного контроля за степенью чувствительности к химиотерапевтическому агенту.

Особенно большое значение имеет определение чувствительности к антибиотикам тех возбудителей, которые быстро приобретают устойчивость (стафилококки, возбудители дизентерии и т. д.), или при использовании антибиотиков, к которым в процессе лечения быстро развивается устойчивость (стрептококки, пневмококки и др.).

Методы определения чувствительности микробов к антибиотикам

Для определения чувствительности микробов к антибиотикам существует три наиболее распространенных метода: метод последовательных разведений в жидкой питательной среде, метод разведений в агаре и метод диффузии в агар (метод дисков, насыщенных антибиотиками). Метод диффузии в агар (метод бумажных дисков) наиболее прост и широко используется. Методы последовательных разведений в жидкой или плотной питательной среде в стандартных условиях опыта являются более надежными и точными.

При определении чувствительности желателен выделенный возбудитель в чистой культуре. Культуры для исследования во избежание частичного или полного их угнетения нужно выделять до лечения антибиотиками. Перед началом микробиологических исследований необходимо детальное ознакомление с историей болезни, так как в ряде случаев это дает возможность ориентировочно определить возбудителя заболевания и выбрать среду для его выделения.

Взятие проб. Материал для посева из горла, ран или язв следует брать стерильным ватным тампоном. Экссудат из полостей (плевры, брюшная полость, суставы или абсцессы) набирают стерильным шприцем. Кровь из вены желателен брать в период повышенной температуры. При взятии проб мочи следует соблюдать максимальную стерильность; исследованию подлежит осадок, полученный при центрифугировании. Выбор питательной среды для посева инфекционного материала зависит от предполагаемого возбудителя заболевания. При посеве на специальные среды рекомендуется произвести дополнительно посев на чашку с кровяным агаром.

Получение чистых культур и идентификация микробов производятся по правилам бактериологической техники.

Питательные среды для определения чувствительности микробов к антибиотикам. Среда для определения чувствительности должны отвечать следующим требованиям:

1) быть стандартными и обеспечивать оптимальные условия роста микроорганизмов;

2) не содержать ингибиторов бактериального роста и чрезмерного количества стимуляторов;

3) не содержать веществ, подавляющих действие антибиотиков.

Существенное влияние на результаты исследования оказывает рН среды. Например, активность стрептомицина значительно повышается с увеличением рН среды от 7,0 до 8,0; активность хлортетрациклина выше в кислой среде.

С практической точки зрения наиболее целесообразно выбирать нейтральный рН или рН, слегка сдвинутый в щелочную сторону (7,0—7,4). Эти значения рН пригодны для большинства антибиотиков.

Наиболее подходящими средами для определения чувствительности к антибиотикам большинства патогенных микробов являются бульон и 2% агар на переваре Хоттингера, содержащий 110—130 мг% аминного азота. Можно пользоваться обычным мясо-пептонным бульоном и 2% агаром на этом бульоне, однако мясо-пептонные среды менее стандартны, чем среды на переваре Хоттингера. При определении чувствительности к антибиотикам стрептококков к среде добавляют 1% глюкозы. При работе с β -гемолитическим стрептококком, пневмококком и некоторыми другими микробами к агаровой среде добавляют 3—5% дефибринированной крови. При определении чувствительности патогенных грибов используют среду Сабуро.

Приготовление основных растворов антибиотиков. При определении чувствительности следует пользоваться стандартами антибиотиков, которые можно получить в Государственном контрольном институте медицинских биологических препаратов имени Л. А. Тарасевича. На этикетке каждой ампулы с антибиотиком указано число единиц, содержащееся в 1 мг препарата. Все антибиотики гигроскопичны, поэтому хранить их следует в плотно закупоренных флаконах в эксикаторе.

Навески пенициллина, стрептомицина, полимиксина (5—10 мг) растворяют в стерильной дистиллированной воде из расчета 1 мл воды на 1 мг препарата. Основные растворы тетрациклиновых антибиотиков готовят на 0,01 н. растворе соляной кислоты (1 мл раствора кислоты на 1 мг антибиотика). Левомицетин предварительно растворяют в 96° этиловом спирте (0,3 мл спирта на 1 мг антибиотика), эритромицин — в чистом метиловом спирте из расчета 1 мл спирта на 10 мг эритромицина.

Основные растворы должны содержать в 1 мл 1 мг (1000 мкг) антибиотика. Все растворы готовят стерильно. При условии хранения в холодильнике основные растворы стрептомицина, дигидрострептомицина, левомицетина, канамицина сохраняют активность 30 дней, пенициллина — 3 дня, остальных антибиотиков — в течение 1 недели.

Для лучшего сохранения и проявления активности рекомендуют растворять антибиотики в буферных смесях (см. табл. 6).

Из основных растворов каждый раз готовят нужное разведение в зависимости от способа определения чувствительности.

Методы двукратных серийных разведений. Методы основаны на определении минимальной, подавляющей рост испытуемого штамма микроорганизма концентрации антибиотика в питательной среде. При определении чувствительности микроба к антибиотикам можно пользоваться жидкими или плотными питательными средами.

Метод серийных разведений в бульоне. Обычно готовят ряд двукратных последовательных разведений антибиотика.

Среду разливают по 2 мл в 10 пробирок. В первую пробирку добавляют 2 мл раствора антибиотика определенной концентрации, тщательно перемешивают, после чего переносят 2 мл в следующую пробирку, продолжая таким образом разведение до предпоследней пробирки, из которой затем удаляют 2 мл. Последняя, десятая, пробирка служит контролем роста культуры. В том же бульоне, который используют для разведения антибиотика, готовят взвесь суточной агаровой или бульонной культуры испытуемого микроба. Затем к каждой пробирке с разведениями, а также к контрольной, не содержащей антибиотика, добавляют по 0,2 мл приготовленной взвеси из расчета 10^3 — 10^6 микробных тел на 1 мл среды в зависимости от вида микроба. При определении чувствительности к пенициллину пенициллиназопродуцирующих штаммов стафилококка рекомендуют использовать одновременно большую и маленькую микробную нагрузку (100 и 100 000 и выше микробных тел на 1 мл). В зависимости от величины посевной дозы значение минимальной подавляющей концентрации может колебаться: при ее увеличении чувствительность снижается за счет возрастания количества пенициллиназы в среде.

Пробирки инкубируют при 37° в течение 16—18 часов. Результаты учитывают, определяя наличие или отсутствие роста микроба в среде, содержащей различные разведения антибиотика. Последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) содержит минимальную подавляющую рост испытуемого штамма концентрацию антибиотика. Если среда помутнела во всех пробирках, то это указывает, что испытуемый микроб устойчив к максимальной взятой концентрации антибиотика. Отсутствие роста во всех пробирках, кроме контрольной, свидетельствует о том, что чувствительность микроба выше используемой минимальной концентрации.

Недостатком метода является то, что с его помощью можно определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для большинства особей без выявления разницы в чувствительности внутри популяции.

Установленная МПК антибиотика является бактериостатической. Основная часть микробов при этом гибнет, однако многие особи остаются жизнеспособными и при пересеве на питательную среду без антибиотиков дают рост нормальных колоний. Для определения бактерицидной концентрации из пробирок с отсутствием видимого роста производят посев на агар или бульон. Через 24—48 часов инкубации в термостате отмечают ту наименьшую концентрацию антибиотика в пробирке, посев из которой не дал роста на чашке с агаром.

Для изучения комбинированного действия 2 или более антибиотиков также используют метод серийных разведений в жидкой или плотной питательной среде.

Метод серийных разведений в плотной питательной среде — видоизменение метода разведений в жидкой питательной среде. Готовят серию разведений антибиотиков в агаре, равномерно смешивая раствор антибиотика с питательной средой, которую затем разливают по 20 мл в чашки Петри. Чашку делят на секторы, на каждый из которых засевают испытуемый штамм. Посев делают петлей или пастеровской пипеткой. Результаты учитывают после 18—24 часов инкубации в термостате при 37° . За минимальную подавляющую концентрацию для данного штамма принимают ту, при которой отсутствуют видимые признаки роста на

поверхности агара. Частичную задержку роста отмечают по уменьшению интенсивности роста вплоть до его полной задержки.

Из двух способов определения чувствительности микробов к антибиотикам в жидкой и плотной среде более точным является метод серийных разведений в жидкой среде. Результаты, полученные при определении чувствительности в твердой питательной среде, менее постоянны.

Метод разведений в агаре не следует применять для оценки чувствительности микробов, дающих тонкий, разреженный рост (стрептококки, пневмококки) или широко распространяющихся по поверхности агара (протей).

Недостатком метода серийных разведений в жидкой и плотной питательной среде является его относительная сложность и необходимость выделения чистой культуры. Это затрудняет его использование в повседневной лабораторной практике. Более простым и быстрым является метод, основанный на применении стандартных дисков, пропитанных растворами антибиотиков. Установлено достаточное совпадение результатов, полученных методом серийных разведений и определением чувствительности с помощью дисков.

Метод диффузии в агар (метод дисков). При определении чувствительности микробов методом диффузии в агар на поверхность агара, засеянного испытуемыми микробами, помещают диски из фильтровальной бумаги, пропитанные антибиотиками.

В стерильные чашки Петри, расположенные на горизонтальной поверхности, разливают по 20 мл питательной среды. Чашки подсушивают в течение 30 минут при 37°. На поверхность застывшего агара наливают 1 мл 2-миллиардной суспензии суточной чистой испытуемой культуры. Чашки можно также засеять, нанося на агар шпателем или тампоном патологический материал (мокрота, экссудат, гной, отделяемое ран и т. д.). Бактериальную взвесь распределяют на поверхности чашки равномерно, а ее избыток удаляют путем отсасывания пастеровской пипеткой. На поверхности засеянного агара пинцетом раскладывают диски с антибиотиками. Каждая чашка может служить для испытания действия 5—6 антибиотиков. Диски раскладывают на расстоянии 2,5 см от центра чашки. При этом необходимо добиваться плотного прилегания диска к поверхности агара. Чашки оставляют при комнатной температуре на 30 минут — 3 часа для преддиффузии, а затем инкубируют в термостате при 37° в течение 16—18 часов. Результаты учитывают путем измерения зон задержки роста микробов вокруг дисков (включая диаметр самого диска). Отсутствие зоны задержки роста микроба вокруг диска свидетельствует о том, что испытуемый штамм не чувствителен к данному антибиотику.

Размер зон может меняться в зависимости от толщины слоя агара, количества засеянных микробов, состава среды. Однако в стандартных условиях опыта величина зон, образуемых антибиотиком, может свидетельствовать о степени чувствительности исследуемого микроба (табл. 4).

При необходимости одновременного определения чувствительности микроба к нескольким антибиотикам применяют так называемые мультидиски — многоотростчатые диски, состоящие из макродиска, от которого отходят микродиски, пропитанные различными антибиотиками. Однако часто при использовании мультидисков зоны подавления роста бывают неполными или сливаются.

Обычно в практических лабораториях пользуются дисками, выпускаемыми промышленностью. Диски эти готовят из определенных сортов фильтровальной бумаги, а концентрации антибиотиков подбирают таким образом, чтобы диаметр зон задержки роста чувствительных тест-микробов равнялся для всех антибиотиков 28—32 мм.

Диски можно приготовить и непосредственно в лаборатории, используя для этого бумагу, хорошо впитывающую жидкость (фильтровальная бумага ГОСТ 6722-53). Диски диаметром 7—10 мм пропитывают раствором антибиотиков. Содержание антибиотиков в дисках подбирают в зависимости от активности препарата и скорости диффузии антибиотика в питательную среду.

При этом следует учитывать, что диски диаметром 10 мм адсорбируют 0,01 мл раствора, а концентрация антибиотика в диске должна составлять для

пенициллинов ¹ (в том числе метициллина, ампициллина)	10 мкг
карбенициллина	100 »
эритромицина, олеандомицина, линкомицина	15 »
тетрациклина	30 »
стрептомицина	30 »
левомицетина	30 »
неомицина, канамицина	30 »
полимиксина	15 »
ванкомицина, ристомицина	30 »

Пропитанные растворами антибиотиков диски высушивают в течение 4 часов в вакууме при температуре 40°. Допускается хранение влажных дисков (в холодильнике, в плотно закупоренных флаконах), но срок годности их меньше, чем сухих.

Т а б л и ц а 4

Зависимость величины зон от степени чувствительности микроорганизмов

Степень чувствительности	Диаметр зоны задержки роста, мм
Высокочувствительный	Более 25
Чувствительный	15—25
Малочувствительный	11—15
Устойчивый	Менее 10 или полное отсутствие зон

При определении чувствительности микробов к антибиотикам в лабораторной практике метод дисков получил наиболее широкое распространение. Существенно, что при стандартизации условий опыта можно на основании измерения диаметра зон подавления роста

¹ 10 мкг бензилпенициллина соответствует 16 ЕД.

патогенных микробов рассчитать минимальные концентрации антибиотиков при их диффузии из дисков. Для этого используют линии регрессии, связывающие минимальные подавляющие концентрации с зонами диффузии. При нанесении МПК по оси абсцисс на логарифмической шкале, а зон подавления роста — по оси ординат на обычной шкале наблюдается линейная связь между обоими параметрами¹.

Вместо дисков при определении чувствительности микробов методом диффузии могут быть использованы цилиндрики (фарфоровые или металлические), в которые заливают растворы антибиотиков в определенных концентрациях.

В Англии до настоящего времени применяют предложенный А. Флемингом метод канавки. Для определения чувствительности микробов к антибиотикам этим методом вырезают в агаровой пластине полоску агара, а затем засевают штрихом перпендикулярно к канавке испытываемые штаммы микробов. Канавки заполняют растопленным и охлажденным до 55—60° агаром, содержащим определенные концентрации антибиотика. Благодаря диффузии антибиотика в питательную среду вблизи канавки происходит подавление роста чувствительных штаммов микроорганизмов.

Метод диффузии в агар является быстрым и технически простым, но на результаты определения влияют различные факторы: качество бумаги, способность антибиотика к диффузии, состав питательной среды и т. д. Поэтому основным требованием при определении чувствительности микробов к антибиотикам данным методом является соблюдение стандартных условий опыта.

Кроме обычных методов определения чувствительности, существует ряд ускоренных. В основу этих методов положено свойство большинства микроорганизмов изменять окислительно-восстановительный потенциал питательной среды в процессе роста. Сокращение сроков инкубации достигается за счет внесения в питательную среду ряда веществ (2,6-дихлорфенолиндофенол, трифенилтетразольхлорид и др.), меняющих свой цвет при изменении rH_2 среды, что является показателем роста культуры. Результаты исследования при использовании ускоренных методов могут быть получены в течение 3—5 часов.

В 80—85% случаев данные определения чувствительности *in vitro* совпадают с результатами клинического применения антибиотиков. Несовпадение результатов может быть объяснено несколькими причинами: 1) неоднородностью микробной популяции; 2) тем, что выделенный штамм не является возбудителем заболевания; 3) разнообразием и неточностью методов определения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АНТИБИОТИКОВ В ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА

При определении концентрации антибиотиков в организме наиболее широко применяются микробиологические методы исследования, основанные на способности антибиотика убивать или задерживать рост

¹ Антибиотики, 1969, т. XIV, № 10, с. 952.

тест-микроба. Микробиологические методы в силу своей специфичности являются наиболее достоверными. Другие методы (химические, физико-химические) более точны, занимают меньше времени, но в ряде случаев при их использовании продукты распада антибиотиков определяются как активный препарат. Поэтому химические методы чаще применяют наряду с биологическими на стадиях получения антибиотиков для оценки активности относительно чистых препаратов.

Среди микробиологических методов наибольшее распространение получили два: метод серийных разведений в жидкой питательной среде и метод диффузии в агар.

Метод диффузии в агар. Метод основан на сравнении угнетения роста тест-микроба определенными концентрациями антибиотика в испытуемом материале с угнетением роста известными концентрациями стандарта антибиотика. Подавление роста тест-микроба осуществляется за счет способности антибиотиков диффундировать в плотную питательную среду. Рабочими стандартами служат специально изготовленные (в Государственном контрольном институте медицинских биологических препаратов имени Л. А. Тарасевича) очищенные образцы антибиотиков, активность которых устанавливают по международным стандартным препаратам. Стандарты сохраняют в запаянных ампулах при температуре от 4 до 10°. На этикетках указана активность препарата, выраженная в ЕД или мкг в 1 мг.

Антибактериальная активность антибиотиков выражается в единицах (ЕД), соответствующих действию определенной весовой части химически чистого препарата на тест-микроб. Для большинства антибиотиков (стрептомицин, антибиотики тетрациклинового ряда, канамицин и т. д.) 1 единица соответствует 1 мкг химически чистого препарата, 1 мг такого препарата содержит 1000 ЕД. Для некоторых антибиотиков единицы были введены до получения химически чистых препаратов, в связи с чем единица действия не соответствует 1 мкг химически чистого вещества (пенициллин, полимиксин, нистатин и др.).

Методом диффузии в агар можно определить концентрацию всех антибиотиков, содержащихся в жидкостях (сыворотка крови, спинномозговая асцитическая жидкость, моча, желчь и т. д.) и тканях организма (легкие, печень, почки, мозг, мышцы и др.). Для определения концентрации антибиотиков в сыворотке кровь после образования сгустка центрифугируют, сыворотку отсасывают. Приготовленную сыворотку вносят в цилиндрики без разведения (если предполагаемая концентрация антибиотика в крови не превышает контрольную) либо разводят нормальной сывороткой человека или соответствующим каждому антибиотику буферным раствором.

Для определения концентрации антибиотиков в тканях органы животных извлекают, удаляют остатки крови, взвешивают и гомогенизируют путем растирания с кварцевым песком или в специальном смесителе. К гомогенату добавляют дистиллированную воду или соответствующий данному антибиотику буфер. Полученную взвесь центрифугируют 30 минут при 2500—3000 об/мин. Концентрацию антибиотика определяют в надосадочной жидкости.

Для получения воспроизводимых результатов необходима строгая стандартизация опытов. Скорость диффузии растворов в агар зависит от химической природы антибиотиков, состава и рН агаровой среды, буфера, в котором готовят рабочие растворы стандарта и испытуемого материала, температуры и времени инкубации. Поэтому

при определении концентрации антибиотиков в испытуемых субстратах подбирают оптимальные условия культивирования тест-культуры, оптимальные по составу и рН питательные среды, буферные растворы, обеспечивающие максимальную диффузию растворов антибиотика в среду и четкость очертания зон. Определение проводят по схеме, общей для всех антибиотиков, которая состоит из нескольких этапов¹.

1. Подготовка чашек со средами и тест-микробом. Определение концентрации антибиотиков в биологических субстратах или их активности в препаратах можно проводить на двух или одном слое питательной среды, разлитой в чашки Петри. Для нижнего слоя используют «голодные» незасеянные среды; для верхнего или одного слоя агаровую среду засевают соответствующим тест-микробом. Обычно используют питательные среды, приготовленные на бульоне Хоттингера. Каждому антибиотику соответствует среда с определенным содержанием аммиачного азота (табл. 5).

Среду, предназначенную для нижнего слоя, разливают в чашки Петри одинакового диаметра с ровным и плоским дном, установленные на горизонтальной поверхности, отрегулированной по ватерпасу. Нижний слой можно разливать заранее, сохраняя чашки при температуре 2—8° в течение 3—5 суток. Питательную среду для верхнего слоя заражают взвесью соответствующего тест-микроба (см. табл. 5). Аспорогенные культуры вносят в среду при температуре не выше 48—50°, взвесь спор — при 65—70°. Наиболее удобны для определения активности антибиотиков спорообразующие микроорганизмы. Споры могут длительно сохраняться без изменения свойств (взвесь спор *Bacillus mycoides* и *Bacillus subtilis* в дистиллированной воде сохраняется до 5 лет). О способах выращивания и сохранения тест-культур см. в Государственной фармакопее СССР (издание X).

Посевная доза тест-микроба должна быть предварительно оттитрована для каждой серии среды в пределах цифр, указанных в табл. 5. Увеличение плотности посева может сопровождаться образованием густого микробного «газона» и уменьшением размеров зон задержки роста тест-микроба. При засеве недостаточным количеством микробных клеток на поверхности среды не образуется сплошного роста, зоны не имеют четко очерченного края и не могут быть точно измерены.

2. Приготовление рабочих растворов стандарта антибиотика и испытуемого материала. Для приготовления растворов стандарта антибиотика делают произвольную, но точную навеску на аналитических весах. Навеску растворяют в соответствующем растворителе (табл. 6) из расчета 1 мг в 1 мл или 1000 ЕД в 1 мл (основной раствор); последующие разведения готовят путем основных растворов разведения до нужных концентраций.

¹ Материал применительно к определению антибиотиков в тканях и жидкостях организма изложен на основе методов, разработанных в лаборатории микробиологических методов исследования Всесоюзного научно-исследовательского института антибиотиков (зав. А. Е. Тебякина) для определения активности препаратов — антибиотиков.

Питательные среды и тест-культуры, применяемые при определении активности антибиотиков методом диффузии в агар

Антибиотики	Состав питательной среды	Количество среды на каждую чашку	Текст-микроб и посевная доза
Пенициллины (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, метициллин)	<p><i>Нижний слой:</i> агар-агар¹—20 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, вода дистиллированная—1000 мл, рН после стерилизации 6,8—7,0.</p> <p><i>Верхний слой:</i> бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10—15 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, глюкоза—1 г, рН после стерилизации 6,8—7,0</p>	10 мл для нижнего слоя, 5 мл — для верхнего	Staphylococcus aureus 209-P — 40 000 000 микробных клеток на 1 мл среды
Ампициллин	Бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, рН после стерилизации 6,8—7,0	10 мл	Bac. mycolides, устойчивый к тетрациклинам,— 20 000 000 спор на 1 мл среды
Оксациллин	То же	10 мл	То же
Тетрациклины (хлортетрациклин, тетрациклин, окситетрациклин)	Бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10—15 г, глюкоза—10 г, рН после стерилизации 6,8—7,0	10 мл	Bac. subtilis вариант Л ₂ — 30 000 000 спор на 1 мл среды
Стрептомицин	Бульон Хоттингера с содержанием 30—35 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—15 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, рН после стерилизации 7,8—8,0	10 мл	Bac. mycolides 537 (шероховатая форма)— 20 000 000 спор на 1 мл среды
Эритромицин, олеандомицин	То же	10 мл	Bac. mycolides НВ ₂ (гладкая форма)—20 000 000 спор на 1 мл среды

Антибиотики	Состав питательной среды	Количество среды на каждую чашку	Тест-микроб и посевная доза
Новобиноцин	Бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10—15 г, однозамещенный фосфат калия—25 г, pH после стерилизации 6,0—6,2	10 мл	<i>Bac. mycoides</i> 537 (шероховатая форма)—50 000 000 спор на 1 мл среды
Неомицин	Бульон Хоттингера с содержанием 30—35 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—15 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, pH после стерилизации 7,8—8,0	20 мл для нижнего слоя, 5 мл— для верхнего	<i>Bac. mycoides</i> 537 (шероховатая форма)—20 000 000 спор на 1 мл среды
Капамицин	Бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10—12 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, глюкоза 1 г, pH после стерилизации 7,8—8,0	15 мл для нижнего слоя, 5 мл— для верхнего	<i>Bac. subtilis</i> ATCC-6633—200 000 000 микробных тел на 1 мл среды
Флормицин (виомицин)	Бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10—12 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, pH после стерилизации 7,8—8,0	10 мл	<i>Bac. subtilis</i> ATCC-6633 (гладкая форма)—20 000 000 спор на 1 мл среды
Циклосерин	Бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10—12 г, двузамещенный фосфат натрия—3 г, pH после стерилизации 6,8—7,0	10 мл	<i>Staphylococcus aureus</i> № 1787 (устойчивый к действию стрептомицина)—30 000 000 микробных тел на 1 мл среды
Полимиксин	Бульон Хоттингера с содержанием 130—140 мг% аминокислотного азота—1000 мл, агар-агар—10—15 г, однозамещенный фосфат калия—25 г, pH после стерилизации 7,0—7,2	10 мл	<i>Brucella bronchiseptica</i> № 7 (гладкая форма)—50 000 000 микробных тел на 1 мл среды

Антибиотики	Состав питательной среды	Количество среды на каждую чашку	Текст-микроб и посевная доза
Нистатин ¹	Мясная вода 1:2—1000 мл, пептон—10 г, дрожжевой экстракт (в пересчете на сухой остаток)—4 г, агар-агар—15 г, pH после стерилизации 6,0—6,2	10 мл для нижнего слоя, 15 мл—для верхнего слоя	<i>Torula utilis</i> —0,1—0,2 мл взвеси на 100 мл среды

¹ Количество агар-агара в средах указано для цилиндрической модификации. При применении лунок количество агар-агара увеличивают до 25 г на 1000 мл среды.

² Глюкозу добавляют в расплавленный агар в виде 40% стерильного раствора.

С целью улучшения условий диффузии антибиотиков в агар для разведения используют буферные растворы с определенным солевым составом и значением pH.

В связи с тем что линейная зависимость между концентрацией и величиной зон задержки роста тест-микроба обнаруживается лишь в определенной зоне концентраций, растворы стандарта антибиотика должны быть точно подобраны. Для стандарта каждого антибиотика определяют концентрацию раствора, которая обеспечивает образование оптимальных зон задержки роста тест-культуры (контрольная концентрация). Такой концентрацией для пенициллина и феноксиметилпенициллина является 1 ЕД/мл, для олеандомицина 4 ЕД/мл, эритромицина 1 ЕД/мл и т. д. (см. табл. 6).

В стандартных условиях опыта при применении контрольных концентраций величина зон подавления роста колеблется в пределах 16—18 или 17—19 мм. При приготовлении растворов испытуемого материала стремятся создать концентрации антибиотика в пределах, близких контрольной концентрации стандарта. Приготовленные разведения стандарта антибиотика и испытуемого материала вносят в стерильные цилиндрики из нержавеющей стали или алюминия, расставленные по 6 в чашке на поверхности застывшей питательной среды. Все цилиндрики должны быть одинакового веса и размера (высотой 10 мм с внутренним диаметром 6 мм). Вместо цилиндриков испытуемые растворы можно вносить в предварительно сделанные в толще агара (пробочным сверлом) лунки диаметром 8 мм или пропитывать ими бумажные диски. Однако при использовании дисков иногда получаются зоны неправильной величины и формы, что связано с неравномерной диффузией антибиотика из диска. Растворы стандарта и испытуемого образца вносят в цилиндрики одновременно специальной капельницей или пипеткой в объеме 0,1 мл, чередуя стандартный и испытуемый растворы. Для каждого испытания используют не менее 3 чашек. Чашки инкубируют при 37° в течение 16 часов, затем цилиндрики сбрасывают и

Растворы, применяемые для разведения стандартов и испытуемых образцов, условия приготовления и хранения растворов

Рабочий стандарт антибиотика	Растворители для приготовления растворов стандарта и испытуемого препарата ¹		Срок хранения основного раствора стандарта при $-4-10^{\circ}$ (в днях)	Концентрация (ЕД/мл) для построения стандартной кривой	Контрольная концентрация стандарта, ЕД/мл	Концентрация испытуемого раствора, ЕД/мл
	основной раствор (для стандарта)	испытуемый раствор				
Бензилпенициллин, калиевая или натриевая соль	Буфер № 1 фосфатный 1/15 М (рН 6,8—7,0), калия фосфат однозамещенный—3,63 г, натрия фосфат двузамещенный—7,13 г, вода дистиллированная — до 1000 мл	То же, что и для основного раствора	3	0,6 0,8 1,0 1,25 1,5	1 ²	Около 1
Феноксиметилпенициллин	То же	То же	7	0,6 0,8 1,0 1,25 1,5	1	Около 1
Ампициллин тригидрат	1/15 М фосфатный буфер, рН 6,8—7,0	Буфер № 2 цитратно-солянокислый (рН 5,8—6,0); натрия цитрат трехзамещенный — 20,6 г, соляная кислота концентрированная—1,81 мл, вода дистиллированная — до 1000 мл	3	0,1 0,15 0,2 0,25 0,3	0,2	Около 0,2

Рабочий стандарт антибиотика	Растворители для приготовления растворов стандарта и испытуемого препарата ¹		Срок хранения основного раствора стандарта при 4—10° (в днях)	Концентрация (ЕД/мл) для построения стандартной кривой	Контрольная концентрация стандарта, ЕД/мл.	Концентрация испытуемого раствора, ЕД/мл.
	основной раствор (для стандарта)	испытуемый раствор				
Оксациллин, натриевая соль	То же	То же	3	0,25 0,5 1,0 1,5 2,0	1	Около 1
Тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин (хлоргидраты)	0,01 н. раствор соляной кислоты	» »	7	1,2 1,6 2,0 2,5 3,0	0,5—1	Около 1
Стрептомицин (сульфат)	Буфер № 3 фосфатный 1/15 М (рН 6,0—6,2), калия фосфат однозамещенный — 7,72 г, натрия фосфат двузамещенный — 1,78 г, вода дистиллированная — до 1000 мл	Буфер № 4 фосфатный 1/15 М (рН 7,8—8,0), калия фосфат однозамещенный — 0,68 г, натрия фосфат двузамещенный — 10,99 г, вода дистиллированная — до 1000 мл	30	1,2 1,6 2,0 2,5 3,0	1	Около 1
Эритромицин	1 мл этанола на 10 мг навески, буфер № 4 до 1 мг/мл	То же	7	1,2 1,6 2,0 2,5 3,0	1	Около 1

Рабочий стандарт антибиотика	Растворители для приготовления растворов стандарта и испытуемого препарата ¹		Срок хранения основного раствора стандарта при 4—10° (в днях)	Концентрация (ЕД/мл) для построения стандартной кривой	Контрольная концентрация стандарта, ЕД/мл	Концентрация испытуемого раствора, ЕД/мл
	основной раствор (для стандарта)	испытуемый раствор				
Олеандомицин (фосфат)	Буфер № 3	То же	7	2,4 3,2 4,0 5,0 6,0	4 ³	Около 4
Новобиоцин (натриевая соль)	Буфер № 4	Буфер № 3	7	0,6 0,8 1,0 1,25 1,5	1	Около 1
Неомицин (сульфат)	То же	15% раствор КСI	30	2,4 3,2 4,0 5,0 6,0	4 ³	Около 4
Канамицин (сульфат)	Вода дистиллированная	Буфер № 4	30	3,0 4,0 5,0 6,0 8,0	1 ³	Около 1
Флоримицин	Вода дистиллированная	То же	7	6,0 8,0 10,0	10 ³	Около 10
Циклосерин	Вода дистиллированная	Буфер № 1	3	60,0 85,0 100,0 125,0 150,0	100 ³	Около 100

Рабочий стандарт антибиотика	Растворители для приготовления растворов стандарта и испытуемого препарата ¹		Срок хранения основного раствора стандарта при 4—10° (в днях)	Концентрация (ЕД/мл) для построения стандартной кривой	Контрольная концентрация стандарта ЕД/мл	Концентрация испытуемого раствора ЕД/мл
	основной раствор (для стандарта)	испытуемый раствор				
Полмиксин	Буфер № 3	Буфер № 5 фосфатный 4% (рН 6,0—6,2), калия фосфат однозамещенной—32 г, калия фосфат двузамещенный—8 г, вода дистиллированная—до 1000 мл	21	60,0	100 ³	Около 100
				80,0		
				100,0		
				125,0		
				150,0		
Нистатин	Спирт 80° или диметилформамид (концентрация препарата 1 мг/мл)	Буфер № 1 с содержанием 2—4 ЕД/мл хлортетрациклина (к 1 л буфера добавляют 1—2 мл раствора хлортетрациклина с концентрацией 2000 ЕД/мл)	3	30,0	50 ³	Около 50
				40,0		
				50,0		
				60,0		
				80,0		
Леворин	Спирт 80° или диметилформамид (концентрация препарата 1 мг/мл)	То же	5	30,0	50 ³	Около 50
				40,0		
				50,0		
				60,0		
				80,0		

¹ Буферные растворы стерилизуют в автоклаве при давлении 0,5 атм. и температуре 115—112° в течение 30 минут.

² При образовании диаметров зон менее 17 мм и более 21 мм допускается увеличение или уменьшение контрольных концентраций антибиотиков и соответственное изменение концентраций исследуемых образцов.

³ Указанные значения контрольной концентрации стандарта используют для построения стандартной кривой при определении активности препаратов антибиотиков; приведенные условия не всегда могут быть использованы для установления концентрации антибиотиков в тканях и жидкостях организма.

измеряют диаметры зон задержки роста тест-микроба, образуемые испытуемыми растворами.

3. Расчет активности испытуемого препарата. Определение концентрации антибиотика в испытуемом субстрате производят по стандартной кривой. Для построения стандартной кривой используют 5 концентраций стандартного препарата. Одна из концентраций, по которой вносят поправки для всех других, является контрольной. Применяемые для построения кривой концентрации не должны отличаться от контрольной более чем на $\pm 50\%$ (см. табл. 6). Для каждой концентрации, кроме контрольной, используют 3 чашки (всего 12 чашек). В 3 цилиндрика или лунки каждой чашки вносят раствор контрольной концентрации, в 3 другие — одну из взятых концентраций стандарта. После измерения зон задержки роста для каждой концентрации выводят среднюю величину зоны на 3 чашках, затем находят среднюю величину зоны на всех чашках ($12 \times 3 = 36$ зон) для контрольной концентрации.

По разности между средней величиной зоны контрольной концентрации, выведенной из всех чашек, и средней величиной зоны контрольной концентрации, определенной из 3 чашек с каждой отдельной концентрацией, находят поправку к величине зоны данной концентрации. Поправку прибавляют к средней величине зоны данной концентрации, если она положительная, и вычитают, если поправка отрицательная.

Пример. Средняя величина зоны для контрольной концентрации 1 ЕД/мл равна 19,2 мм (выведено из 36 зон). Средняя величина зоны для той же концентрации, выведенная из 3 чашек, на которых испытывался раствор с концентрацией 0,8 ЕД/мл, равна 19 мм. Величина поправки составляет +0,2 мм. Средняя величина зоны для концентрации 0,8 ЕД/мл составляет 17,9 мм, после внесения поправки: $17,9 \pm 0,2 \text{ мм} = 18,1 \text{ мм}$. Таким же образом исправляют значение величин зон для остальных концентраций, используемых при построении стандартной кривой.

На полулогарифмической сетке расчета активности антибиотиков по исправленным значениям величин зон взятых концентраций и средней величине зоны контрольной концентрации строят стандартную кривую, откладывая на оси абсцисс величины зон против значений соответствующих концентраций на оси ординат. При постоянных условиях опыта стандартной кривой можно пользоваться длительно, проверяя угол наклона для каждой серии питательной среды по 2—3 концентрациям стандарта на 3—5 чашках.

При определении концентрации антибиотика в сыворотке или другом субстрате испытуемый субстрат разводят до предполагаемого уровня, близкого к контрольной концентрации. В зависимости от количества испытуемого материала применяют одну или несколько чашек на каждое разведение.

Параллельно с испытуемым материалом на каждую чашку вносят контрольную концентрацию стандарта антибиотика. После инкубации при 37° в течение 16—18 часов измеряют зоны задержки роста тест-микроба, образуемые контрольной концентрацией стандарта и испытуемым раствором.

Разность между найденными средними величинами зон испытуемого образца и контрольной концентрации прибавляют к величине зоны контрольной концентрации на стандартной кривой. Затем по кривой находят концентрацию, соответствующую найденной величине зоны, в ЕД/мл. Умножая полученную концентрацию на степень

разведения материала, определяют содержание антибиотика в 1 мл испытуемого материала. Точность метода составляет $\pm 10\%$.

Для определения концентрации в испытуемом растворе можно использовать таблицы расчета активности антибиотика ВНИИА. Эти таблицы содержат числовые изображения кривых, имеющих различные углы наклона. Таблицы используют в сочетании со стандартной кривой. Угол наклона каждой кривой характеризуется разностью диаметров зон двукратных концентраций на стандартной кривой. Условно принимают, что антибиотик в концентрации 1 ЕД/мл образует зону задержки роста диаметром 17 мм. Для того чтобы найти таблицу, которая соответствует углу наклона кривой, находят на кривой разность диаметров зон двух концентраций, отличающихся друг от друга в 2 раза. Для определения концентрации испытуемого раствора разность между средними диаметрами зон исследуемого и стандартного препарата прибавляют к 17 мм, если она положительная, и вычитают из 17 мм, если она отрицательная. По полученной величине диаметра зон находят соответствующую концентрацию таблицы. Найденную величину умножают на количество единиц, содержащихся в 1 мл контрольной концентрации стандарта. Умножением этой величины на степень разведения определяют содержание антибиотика в 1 мл испытуемого раствора (Государственная фармакопея СССР, издание X). Антибиотик может содержаться в тканях и жидкостях больного в малых количествах, не обнаруживаемых обычными методами. Повышения чувствительности метода можно достичь путем подбора более чувствительного тест-микроба, уменьшением количества посевного материала, вносимого в питательный агар, уменьшением толщины слоя агара, понижением температуры выращивания для замедления роста тест-микроба во время диффузии антибиотика, изменением концентрации буфера и т. д. Разработаны методы определения концентрации антибиотиков в сыворотке крови при введении комбинированных препаратов (олететрин, ампиокс — комбинация ампициллина с оксациллином и др.), основанные на использовании двух микроорганизмов с различной степенью чувствительности к компонентам, входящим в состав сочетания, или на инаktivации одного из препаратов (например, ампициллина пенициллиназой в ампиоксе) ферментами.

При определении активности антибиотиков методом диффузии в агар ответ получают через 16—18 часов. Существуют ускоренные методы определения, с помощью которых результаты можно установить уже через 3—5 часов. Ускорение опыта достигается путем увеличения посевной дозы тест-культуры на 1 мл питательной среды, повышением температуры инкубации до 38—45° или проявлением плохо видимых зон и слабо выраженных микробных газонов через 3—5 часов инкубации химическими методами. В последнем случае поверхность питательной среды обрабатывают 2% раствором красной кровяной соли и 1% раствором железосаммиачных квасцов. Микробный газон при этом окрашивается в темно-синий цвет, на фоне которого четко вырисовываются светлые зоны подавления роста.

Метод серийных разведений. Для определения содержания антибиотика в жидкостях организма используют также метод последовательных разведений в жидкой среде.

Питательной средой в этом случае служит среда Гисса с глюкозой и реактивом Андресе (рН 7,2) или фенол-сывороточная среда (2 мл 10% раствора глюкозы, 2 мл сыворотки крови человека, 6 мл

дистиллированной воды и 0,25 мл насыщенного раствора фенол-рота).

Среды заражают стандартизированной взвесью определенного для каждого антибиотика тест-микроба из расчета 1000—10 000 микробных клеток на 1 мл среды. Зараженную среду разливают по 0,2 или 0,5 мл в стерильные пробирки. Для каждого образца готовят два ряда по 10 пробирок в каждом. Первый ряд служит для разведения раствора стандарта антибиотика (стандарт разводят до нужной концентрации сывороткой человека), второй — для разведения испытуемого материала (сыворотки). Разведения (двукратные, последовательные) испытуемой пробы и стандартного образца производят в объеме 0,2 или 0,5 мл засеянной среды. Контролями опыта служат незараженная (контроль прозрачности и стерильности) и зараженная соответствующим тест-микробом (контроль роста культуры) среды. Результаты учитывают после 16—18 часов инкубации при 37° по изменению цвета (среда Гисса из бесцветной становится розовой, фенол-сывороточная — из красной при pH 7,2 становится желтой за счет сбраживания растущими микроорганизмами глюкозы и изменения pH) и помутнению среды.

Для того чтобы установить концентрацию антибиотиков в исследуемой сыворотке, умножают наибольшее разведение сыворотки, задерживающее рост тест-микроба (разведение в последней пробирке с прозрачной, не изменившей цвета средой), на наименьшую концентрацию стандарта антибиотика в пробирке с отсутствием роста. Полученная величина соответствует содержанию антибиотика в 1 мл исследуемой сыворотки (табл. 7).

Т а б л и ц а 7

Определение содержания пенициллина в сыворотке

Разведение сыворотки	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32	1 : 64
Рост тест-микроба	—	—	—	+	+	+
Концентрация стандарта пенициллина в среде, ЕД/мл	0,2	0,1	0,05	0,025	0,0125	0,0063
Рост-тест микроба	—	—	—	—	+	+

П р и м е ч а н и е. + рост тест-микроба; — отсутствие роста.

В приведенном в табл. 7 примере раствор стандарта пенициллина задерживает рост тест-микроба в концентрации 0,025 ЕД/мл, а испытуемая сыворотка — в разведении 1 : 8. Содержание пенициллина в неразведенной сыворотке $0,025 \times 8 = 0,2$ ЕД/мл.

Кроме определения концентрации антибиотика в тканях и жидкостях организма, описанные микробиологические методы используют для определения активности образцов на всех стадиях производства антибиотиков — от исследования культуральной жидкости до готовой продукции — для определения стабильности антибиотиков или препаратов, содержащих антибиотики. Химические и физико-химические методы исследования количественного содержания антибиотика в препарате применяют в том случае, если получаемые

Антимикробный спектр

Микроорганизм	Минимальная подавляющая		
	бензилпенициллин, ЕД/мл	оксациллин	метициллин
Staphylococcus aureus:			
а) чувствительные к бензилпенициллину	0,001—0,5	0,1—0,3	1,0—2,5
б) устойчивые пенициллиназоподложительные	7,5—100	0,3—0,6	1,2—3,2
Streptococcus pyogenes	0,001—0,25	0,01—0,4	0,15—0,2
Streptococcus viridans	0,001—0,5	0,5—0,9	0,8—3,1
Streptococcus faecalis	1,0—10	6,2—50	5—50—100
Diplococcus pneumoniae	0,02—0,04	0,02—0,1	0,1—0,2
Neisseria gonorrhoeae	0,001—0,02	0,1—4,8	2—12,5
Neisseria meningitidis	0,015—0,3	0,12—3,1	0,12—1
Escherichia coli	10—> 100		
Aerobacter aerogenes	Устойчивы		
Brucellae	0,15—6		
Haemophilus influenzae	0,1—1		
Haemophilus pertussis	0,5—10,0		
Proteus vulgaris	2,5—> 100		
Pseudomonas aeruginosa	Устойчивы		
Klebsiella pneumoniae	»		
Salmonella typhosa	1,2—7,5		
Salmonellae	3—16		
Shigellae	Устойчивы		
Francisella tularensis	»		
Corynebacterium diphtheriae	0,002—0,5		
Mycobacterium tuberculosis	5—100		
Listeria monocytogenes	0,01—0,5		
Actinomyces israeli	0,01—0,5		
Nocardia asteroides	50—100		
Bacillus anthracis	0,15—1		
Clostridia	0,3—0,5		
Vibrio cholerae	Устойчивы		

важнейших антибиотиков

концентрация, мкг/мл					
ампициллин	стрептомицин	левомицетин	тетрациклин	неомицин	канамидин
0,06—0,1	0,5—10	0,5—7	0,1—3	0,5—10	0,5—10
12,5—100					
0,02	2—>10	0,5—5	0,1—5	2,5—>15	10—>50
0,06—1,6	0,5—10	0,5—5	0,1—3	5—15	25—100
0,4—6	10—50	0,5—10	0,3—5	5—15—>100	15—>50
0,01—0,15	2—10	0,2—5	0,1—5	2,5—>15	10—50
0,01—0,6	2—10	0,5—3	0,1—1,5	5—15	2,5—12,5
0,02—0,25	2—10	0,5—3	0,15—1,5	1—15	2—12,5
3,1—12	0,5—10	0,5—12	0,5—5	1—15	5—15
	3—>10	1—15	0,75—15	1,5—15	2,5—15
	1—5	1—10	0,1—2	0,5—10	2,5—5
	1—10	0,5—5	0,1—5	1—10	2,5—10
	1—6	0,5—5	0,1—5	0,5—5	1—5
1,56—3,1	1—15	2,5—15	7,5—>100	5—15	10—15
	2—>10	10—>100	3—>100	10—>30	25—>100
	1—5	2,5—10	0,3—3	0,5—10	1—10
0,4—1,5	0,5—10	1,5—10	0,5—5	0,5—10	0,5—5
0,7—8	0,5—10	2,5—12,5	1—>5	0,5—10	1—10
0,6—8	1—7,5	2,5—12,5	0,3—5—10	0,5—10	1—10
	1—5	0,5—10	1—5	0,5—5	
	1—6	0,5—5	0,5—5	2,5—10	0,5—5
	0,5—5	5—15	1—10	0,5—>5	0,5—15
	1—5	1—5	0,3—1	0,5—2,5	
	4—10	0,5—7,5	0,5—5	10—15	
	4—7,5	5—30	1,5—10	5—15	
	1—7,5	0,5	0,5—5	0,5—5	0,5—2,5
	50—>200	1—>10	0,5—1	10—>100	50—>100
	0,5—50	0,2—20	0,01—100	0,5—50	0,8

Микроорганизм	Минимальная подавляющая		
	мономицин	полимиксин, ЕД/мл	эритромицин
<i>Staphylococcus aureus</i> :			
а) чувствительные к бензилпенициллину	0,8—10		0,1—2
б) устойчивые пенициллиназоположительные			
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25		0,05—0,75
<i>Streptococcus viridans</i>			0,1—0,5
<i>Streptococcus faecalis</i>			0,1—2
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	100		0,05—0,3
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10—25	20—100	0,05—1
<i>Neisseria meningitidis</i>		20—>100	0,1—1
<i>Escherichia coli</i>	3—16	0,1—5	50
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1—6	0,5—5	50
<i>Brucellae</i>	3	0,5—5	10
<i>Haemophilus influenzae</i>		0,1—3	1,5
<i>Haemophilus pertussis</i>		0,1—5	0,2
<i>Proteus vulgaris</i>	3—25	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25—>100	0,1—5	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,5—6	0,3—5	5
<i>Salmonella typhosa</i>	5	0,5—2,5	40
<i>Salmonellae</i>	10—20	0,2—2,5	100—500
<i>Shigellae</i>	5—20	0,1—3	25
<i>Francisella tularensis</i>		0,5—4	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,5—2,5		0,1—2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,1—0,5		40—50
<i>Listeria monocytogenes</i>			0,1—0,5
<i>Actinomyces israeli</i>			0,1—0,75
<i>Nocardia asteroides</i>			50—100
<i>Bacillus anthracis</i>			0,3—1
<i>Clostridia</i>	100		0,5—2
<i>Vibrio cholerae</i>			

концентрация, мкг/мл					
олеандомицин	новобноцин	ванкомицин	ристоцетин	фузидин	бацитрацин ЕД/мл
0,3—2	0,1—3	0,3—4	1,5—7,5	0,1—5	0,05—2
0,1—1	0,1—3	0,5—3	0,1—1	4—10	0,001—2,5
0,3—2	0,5—5	0,3—3	1—5	1—2	0,3—0,5
0,5—5	1—>20	1—5	1—5	1—5	
0,3—2	0,3—2,5	0,3—5	0,5—5	2—>10	0,01—>10
0,3—3	0,5—5	0,5—3	50—100	0,1—1,0	0,005—1
0,3—2	0,3—3	0,5—3	25—>100	0,1—0,75	0,01—2
100	20—>100	>100	>100	>100	125—>100
100	50—>100				10—>100
1,5—>100	10—20				
10—>100	0,3—5	>100	50—>100		
0,3—2					0,5—1
>100	1—20		>100		
>100					125—>1000
100					
>100	20—>100				25—1000
>100	20—>100				
	20—>100				
0,1—1	0,3—0,5	0,3—1,5	0,5—2,5	0,1—2,5	0,004—0,01
0,3—3	0,75—3				
0,3—0,5	1—4	1,5—4	1,5—3	1—2	
	0,1—5		50		
0,5—2,5	0,75—5	2—5	5		4—12
1—5	7,5—20	0,3—3	0,3—1,5	0,1—0,75	0,01—15

Всасывание, распределение и выведение некоторых антибиотиков

	Бензилпенициллин (внутримышечно)	Стрептомицин (внутримышечно)	Тетрациклин (внутрь)	Левометилин (внутрь)	Макролиз (внутрь)	Новоблоцин (внутрь)	Банкокцин (внутривенно)	Канамидин (внутримышечно)	Полимиксин В (внутримышечно)	Амфотерицин В (внутривенно)	Гризеофульвин (внутрь)	Циклосерин (внутрь)	Виамицин (флоримидин) (внутримышечно)
I. Средняя концентрация в сыворотке крови (мкг/мл)	0,5—3	10—25	1,5—2,5	5—20	ЭМ ¹ -1-3 ОМ ² -1,5-3	15—30	5—20	10—20	2—5	1,5—3	0,5—1	10—25	50—120
Время снижения концентрации в сыворотке крови на 50% (часы)	0,5—1	2,5	8—10	3,5—5	ЭМ-2-3 ОМ-2-3	6—10	2—4	4	6	20—24	8—24	8—12	4
Связывание белками сыворотки (% от дозы)	40—50	15—30	23—62	46—50	ЭМ-10-60 ОМ-30-60	95	Незначительно	Не связывается	—	—	>80%	Не связывается	—
II. Проникновение в ткани и жидкости организма (% от уровня в сыворотке крови)	25—30	До 30	До 50	Высокое	Высокое	4—12	—	—	Низкое	—	Избирательное	Высокое	—

	про-никнове-ние в роговой слой	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
В ликворе в норме	50—80	>10	—	Не про-никает	Не про-никает	—	—	—	0,5	—	—	—	—
При менингитах	>50—80	25—50	—	—	—	—	—	—	5—25	—	—	—	—
В плевральном экссудате	50—100	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
В асцитической жидкости	50—100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
В синовиальном экссудате	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
В крови плода и амниотической жидкости	30—100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
молоке матери	50—75	75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

	Безапипенициллин (внутримышечно)	Стрептомицин (внутримышечно)	Тетрациклин (внутрь)	Левомистин (внутрь)	Макролиды (внутрь)	Новобонин (внутрь)	Банкомицин (внутривенно)	Канамидин (внутри- мышечно)	Полимиксин В (внут- римышечно)	Амфотерицин В (внутривенно)	Гризеофульвин (внутрь)	Циклосерин (внутрь)	Визинин (форми- лин) (внутримышечно)
III. Выведение из организма													
С желчью (% от введенной дозы)	1—1,5	1—2	1—5	3	ЭМ-20-30 ОМ-30-35	6—12	В значи- тельном количе- стве	0,15— 0,5	—	—	—	—	—
Средняя концен- трация в пузырной желчи (% от уровня в сыворотке крови)	100	50— 200	500 и более	20—50	ЭМ-400-800 ОМ-3000 и более	350	40—50	50 (25— 200)	—	—	—	—	—
С калом (% от введенной дозы)	В значи- тельном количе- стве	2	Внутрь 20—70, внут- ривен- но 10	1	ЭМ-6-18 ОМ-дан- ных нет	30	В значи- тельном количе- стве	Около 1	—	—	—	0	—

Средняя concentra-
ция в кале (мкг/г)

Незачи- тельная	Незачи- тельная	Внутрь 70— 600, внут- ривен- но 5—20	3—10	ЭМ-50-600 ОМ-данных нет	160— 200	До 100	50	—	—	—	—	—	—
40—70	50—60	Внутрь 10—25, внут- ривен- но 40—70	80	ЭМ-12-15 ОМ-18	—	80—90	50—80	60	—	—	—	—	65— 100
100— 1000 ЕД/мл	100— 200 1000	50— 300	30— 400	ЭМ-5-60 ОМ-100-300	10— 100	100— 300	200— 500	10— 160	—	1—5	1—2	30— 140	До 1000
40—70 за 8— 24 ча- са	50—60 за 12— 24 ча- са	10—25 за 24 часа	80 за 24 ча- са	ЭМ-2-8 за 8 часов ОМ-3-24 за 24 часа	2—3 за 24 часа	80—90 за 12 часов	50—80 за 24 часа	60 за 3—4 дня	5 за 24 часа 20—40 за 7 дней	1 за 24 часа	1 за 24 часа	60—70 в те- чение 2—3 дней	65— 100 за 24 ча- са

Средняя концен-
трация в моче (био-
логически активная
часть в мкг/мл)

Продолжительность
выведения (количест-
во выводимого анти-
биотика, в % от вве-
денной дозы)

¹ ЭМ — эритромицин, ОМ — олеандомицин.

² Данные отсутствуют.

результаты совпадают с результатами микробиологической оценки активности.

Антимикробный спектр и особенности кинетики важнейших антибиотиков приведены в табл. 8—9.

ПЕНИЦИЛЛИНЫ

К этой группе относятся антибиотические вещества, природного происхождения, имеющие гетероциклическую структуру, а также их биологически активные аналоги, полученные биосинтетическим путем или в результате химических превращений молекулы природных пенициллинов.

Природные пенициллины образуются в процессе роста гриба *Penicillium* определенных видов и некоторых других грибов.

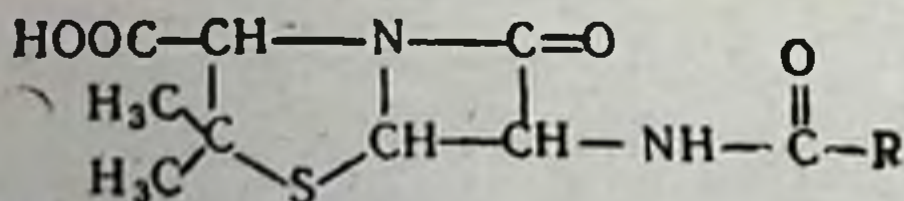
В культуральной жидкости продуцента обычно содержится не один, а несколько пенициллинов, обладающих сходным химическим строением и биологическими свойствами и отличающихся лишь характером радикала (R) в боковой цепи. Среди природных пенициллинов наиболее изучены следующие: пенициллин G, пенициллин F, дигидропенициллин F, пенициллин K, пенициллин X (табл. 10).

Таблица 10

Строение и название некоторых пенициллинов

Строение радикала (R)	Условное название пенициллинов		
	рациональное	принятое в Англии	принятое в США
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$	n-Амилпенициллин	Гигантеновая кислота	Дигидропенициллин F
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}:\text{CHCH}_2$	2-Пентенилпенициллин	Пенициллин I	Пенициллин F
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2$	n-Гептилпенициллин	Пенициллин IV	Пенициллин K
$\text{C}_6\text{H}_5\text{H}_2$	Бензилпенициллин	Пенициллин II	Пенициллин G
$\text{R}-\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	p-Оксибензилпенициллин	Пенициллин III	Пенициллин X

Основой молекулы всех пенициллинов является сложное гетероциклическое соединение (6-аминопенициллановая кислота), состоящее из двух колец: тиазолидинового и β-лактамного.



А. П Р И Р О Д Н Ы Е П Е Н И Ц И Л Л И Н Ы

Несмотря на большое сходство физических, химических и биологических свойств, с практической точки зрения природные пенициллины неравноценны. Среди них наибольшую ценность представляет бензилпенициллин (пенициллин G), наименьшую — п-гептилпенициллин (пенициллин K), инактивирующийся в организме значительно быстрее других пенициллинов.

Путем добавления в питательную среду веществ, используемых продуцентом для построения ацильных радикалов молекулы пенициллина, удастся изменить процесс биосинтеза, направив его в сторону образования практически наиболее ценного антибиотика. Выпускаемый в настоящее время промышленностью препарат содержит в основном бензилпенициллин.

Возможности направленного биосинтеза были использованы при получении биосинтетических пенициллинов, отличающихся от бензилпенициллина по некоторым биологическим свойствам. Среди многочисленных биосинтетических пенициллинов наиболее ценным оказался феноксиметилпенициллин (пенициллин V), который значительно более устойчив в кислой среде по сравнению с бензилпенициллином.

Основные направления, по которым в настоящее время развивается производство пенициллинов, следующие:

- 1) получение бензилпенициллина, его солей и эфиров, преимущественно для парентерального введения;
- 2) получение пенициллинов для перорального применения с различной степенью всасываемости и устойчивостью к действию кислоты желудочного сока;
- 3) получение пенициллиназоустойчивых пенициллинов для парентерального и перорального введения;
- 4) получение пенициллинов с широким спектром антибактериального действия.

Среди многочисленных природных пенициллинов практическое применение нашли бензилпенициллин и устойчивый к действию кислоты желудочного сока феноксиметилпенициллин. Биологические свойства этих препаратов в связи с их сходством рассматриваются вместе.

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН

Синонимы: Conspen, Crystapen, Falapen, Gelacillin, Leopenicillin, Liquacillin, Penavlon, Penicillin II, Penicillin G, Solupen, Specilline G, Sugracillin, Tabillin и др.

Бензилпенициллин — антибиотик, являющийся продуктом жизнедеятельности различных видов плесневого гриба *Penicillium*. В настоящее время в производстве пенициллина используют высокоактивные штаммы *Penicillium chrysogenum*.

Физико-химические свойства.

Структурная формула R — $C_6H_5CH_2$.

Суммарная формула $C_{16}H_{18}N_2O_4S$.

Молекулярный вес 334,38.

В химическом отношении бензилпенициллин представляет собой одноосновную кислоту. Образует соли с неорганическими катионами (натрием, калием, кальцием, аммонием и др.), органическими основаниями и некоторыми алкалоидами. В медицинской практике

применяется в виде калиевой, натриевой, новокаиновой и N,N'-дибензилэтилендиаминовой солей бензилпенициллина, физические свойства которых представлены в табл. 11.

Таблица 11

Физические свойства некоторых солей бензилпенициллина

Соль бензилпенициллина	Суммарная формула и молекулярный вес	Температура плавления с разложением	Растворимость в воде при 28°, мг/мл
Натриевая	$C_{16}H_{17}N_2O_4 Na$ 356,38	215°	20
Калиевая	$C_{16}H_{17}N_2O_4 K$ 372,47	214—217°	20
Новокаиновая	$C_{29}H_{40}O_7 N_4 S$ 588,71	129—130°	4,5—6,8
N,N'-Дибензилэтилендиаминовая	$C_{48}H_{56}N_6O_8 S_2$ 909,11	115—117°	0,32

Бензилпенициллин в виде свободной кислоты плохо растворим в воде, хорошо растворяется в органических растворителях, неустоек, легко инактивируется в присутствии влаги.

Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина хорошо растворимы в воде, новокаиновая и особенно N,N'-дибензилэтилендиаминовая — очень плохо, вследствие чего они применяются в виде суспензии.

Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина

Аморфные или кристаллические сыпучие порошки белого цвета, хорошо растворимые в воде, ацетоне, этаноле, плохо — в бензоле, четыреххлористом углероде, диоксиде.

Очищенные препараты натриевой и калиевой солей бензилпенициллина устойчивы в виде порошков, не теряют активности при комнатной температуре в течение 3 лет и более. При нагревании в вакууме до 153° они инактивируются в течение 25 часов, в воздухе до 170° — в течение 1 часа.

Водные растворы натриевой и калиевой солей антибиотика мало стабильны (табл. 12).

Основной причиной нестойкости водных растворов является расщепление β-лактамного кольца бензилпенициллина при действии воды. Процесс расщепления ускоряется с повышением температуры и pH среды. Активность антибиотика быстро снижается в присутствии кислот, щелочей, солей тяжелых металлов и некоторых окислителей (перекиси водорода и др.). Соли бензилпенициллина быстро разрушаются под действием спирта, глицерина, фенола, формалина, желудочного сока, а также бактериального фермента пенициллиназы.

Биологическая активность бензилпенициллина измеряется в единицах действия. За единицу действия принята специфическая ак-

Стабильность солей бензилпенициллина

Натриевая или калиевая соль бензилпенициллина	При температуре	
	4°	24—25°
Сухой порошок	5 лет	5 лет
Раствор pH 4,5—7,0	Инактивация на 5% в течение 20 дней	Инактивация на 5% через 48 часов, на 10% — через неделю
Раствор pH 6,5	Инактивация на 15—20% через 2 месяца	Инактивация на 20—50% через 2 месяца
Незабуференный раствор	Сохраняет стабильность в течение 3—7 дней	Инактивация на 50% через 48 часов

тивность 0,5988 мкг химически чистой натриевой соли бензилпенициллина. Теоретическая активность этой соли составляет 1670 ЕД/мг. Товарные препараты натриевой соли бензилпенициллина должны содержать не менее 90% препарата. Общая активность препарата (сумма пенициллинов) — не менее 96%.

Теоретическая активность кристаллической калиевой соли 1600 ЕД/мг. Товарные препараты калиевой соли бензилпенициллина должны содержать не менее 90% бензилпенициллина. Общая активность препарата (сумма пенициллинов) не менее 96%.

Теоретическая активность новокаиновой соли бензилпенициллина — 1011 ЕД/мг. Товарные препараты этой соли должны содержать не менее 970 ЕД/мг.

Хранят препараты бензилпенициллина в сухом помещении при комнатной температуре.

Антимикробное действие пенициллинов. Пенициллины обладают высокой антибиотической активностью преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов (пенициллиназоотрицательные стафилококки, пневмококки, стрептококки), грамотрицательных кокков (гонококки, менингококки), сибиреязвенных палочек, клостридий, коринебактерий, спирохет (трепонема; менее чувствительны лептоспиры) и некоторых патогенных грибов (*Actinomyces bovis*). Устойчивы к действию пенициллинов грамотрицательные микробы кишечного-тифозной группы, туберкулезные бактерии, риккетсии, вирусы, простейшие, почти все грибы (табл. 13).

Патогенные микроорганизмы по чувствительности к пенициллину *in vitro* могут быть условно подразделены на две группы — чувствительные к действию антибиотика и малочувствительные. К первой группе относятся стафилококки, пневмококки, стрептококки, клостридии, менингококки, гонококки и некоторые спирохеты. Подавление большинства штаммов этих микроорганизмов наблюдается при концентрациях бензилпенициллина 0,01—0,3 ЕД/мл, рост отдельных штаммов прекращается при концентрации антибиотика 0,001 ЕД/мл. Большинство микроорганизмов, чувствительных к пенициллину *in vitro*, также высокочувствительны к нему и *in vivo*, в условиях макроорганизма.

Антимикробный спектр бензилпенициллина

Таблица 13

Микроорганизм	МПК, ЕД/мл		
	наиболее чувствительные штаммы	наиболее устойчивые штаммы	большинство штаммов
<i>Actinobacillus (Malleomyces) mallei</i>	—	—	Устойчивы
<i>Actinomyces bovis</i>	0,003	0,9	0,05
<i>Aerobacter aerogenes</i>	18	> 60 000	Устойчивы
<i>Bacillus anthracis</i>	0,12	3	0,6
» <i>cereus</i>	30	60	Устойчивы
» <i>cereus var. mycolides</i>	—	—	»
» <i>subtilis</i>	0,005	7	2
<i>Bordetella (Haemophilus) pertussis</i>	—	—	1,5
<i>Borrelia recurrentis</i>	1	10	6
<i>Brucella abortus</i>	0,075	27	6
» <i>melitensis</i>	0,15	12	3
» <i>suis</i>	0,15	> 10	6
<i>Candida albicans</i>	—	—	Устойчивы
<i>Clostridium botulinum</i>	0,45	0,6	0,5
» <i>perfringens</i>	0,01	0,45	0,3
» <i>sporogenes</i>	—	—	0,15
» <i>tetani</i>	0,012	0,18	0,06
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,002	380	0,3
» <i>equi</i>	5	> 6	6
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	0,01	0,04	0,02
» <i>renale</i>	0,00006	0,06	0,012
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,0015	0,05	0,02
<i>Entamoeba histolytica</i>	3000	6000	Устойчивы
<i>Erysipelothrix insidiosa</i>	0,06	0,1	0,6
<i>Escherichia coli</i>	22	> 3 500	Устойчивы
<i>Fusobacterium fusiforme</i>	0,00075	1,5	0,6
<i>Haemophilus ducreyi</i>	0,045	0,15	0,1
» <i>haemolyticus</i>	0,02	0,3	0,12
» <i>influenzae</i>	0,13	1,0	0,3
<i>Histoplasma capsulatum</i>	—	—	Устойчивы
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	360	»
<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>	0,02	3,5	0,6
<i>Mycobacterium phlei</i>	12	20	Устойчивы
» <i>smegmatis</i>	300	350	»
» <i>tuberculosis</i>	0,6	600	»
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,001	0,4	0,02
» <i>meningitidis</i>	0,009	0,3	0,12
<i>Pasteurella pestis</i>	0,012	> 60	2
» <i>septica</i>	0,05	0,18	0,25
<i>Proteus vulgaris</i>	0,15	> 1 000	Устойчивы
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	—	—	»
<i>Salmonella typhi</i>	1,2	12	5
<i>Shigella paradysenteriae</i>	—	—	»

Микроорганизм	МПК ¹ , ЕД/мл		
	наиболее чувствительные штаммы	наиболее устойчивые штаммы	большинство штаммов
<i>Shigella</i> sp.	1,2	> 60	Устойчивы
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,001	1000	0,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,04	0,15	0,07
» <i>dysgalactiae</i>	0,004	0,12	0,06
» <i>pyogenes</i> : группа А	0,0007	0,12	0,03
В	0,12	0,9	0,6
С	0,12	0,9	0,6
Д	0,6	6	3
<i>Treponema pallidum</i>	0,006	0,037	0,03
<i>Vibrio cholerae</i>	0,3	300	Устойчивы

¹ МПК — минимальная подавляющая концентрация.

Во вторую группу микроорганизмов, малочувствительных к пенициллину, можно включить те, рост большинства штаммов которых прекращается при концентрациях антибиотика 5—10 ЕД/мл и более. Сюда относятся некоторые грамположительные бактерии (*Bac. cereus*, *Bac. mycoides*), большинство грамотрицательных (различные виды *Salmonella*, *Pasteurella*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Aerobacter aerogenes*, *Brucella* и др.), кислотоустойчивые бактерии (*Mycobacterium tuberculosis*).

Необходимо учитывать, что различные штаммы одного и того же вида микроорганизмов сильно отличаются по степени чувствительности к пенициллину. Хотя большинство штаммов *Proteus* устойчивы к этому антибиотику, обнаружены штаммы, для которых МПК колеблется в пределах 0,15—0,25 ЕД/мл. В отношении некоторых штаммов *Salmonella typhosa* пенициллин оказывается не менее активным, чем стрептомицин.

Бактериостатическая концентрация бензилпенициллина для штаммов стафилококка колеблется от 0,001—0,005 до 1000 ЕД/мл (пенициллиназообразующие штаммы).

В последнее десятилетие средняя чувствительность к пенициллинам у патогенных стафилококков неуклонно снижается. Если в 1942 г. удавалось обнаружить лишь единичные штаммы первично устойчивых к действию пенициллина стафилококков, то в последующие годы в связи с широким применением антибиотика в медицинской практике число их возросло. Более 80% выделяемых у больных штаммов патогенных стафилококков являются пенициллино-резистентными. Около 90% обслуживающего персонала клиник — носители устойчивых к антибиотику штаммов.

Высокой чувствительностью к пенициллину обладают стрептококки, для которых бактериостатическая концентрация колеблется в пределах от 0,0025 до 1 ЕД/мл. Рост 80—90% штаммов этой группы микроорганизмов задерживается при концентрации анти-

биотика 0,07 ЕД/мл. α -Гемолитические стрептококки по степени чувствительности к пенициллину распределяются на две группы: с пределами колебаний чувствительности от 0,007 до 0,2 ЕД/мл и менее чувствительные, с пределами колебаний 2—3 ЕД/мл.

Устойчивые штаммы стрептококков, как правило, относятся к *Streptococcus faecalis*. Негемолитические стрептококки обладают чувствительностью того же порядка, что и α -гемолитические.

Чувствительность штаммов β -гемолитического стрептококка колеблется от 0,001 до 0,12 ЕД/мл. Задержка роста 90% штаммов β -гемолитического стрептококка наблюдается при концентрации 0,008—0,08 ЕД/мл.

Несмотря на то что пенициллинорезистентные штаммы стрептококков обнаружены, тенденция к возрастанию устойчивости в процессе лечения у этих микроорганизмов незначительна.

Относительно постоянной высокой чувствительностью к пенициллину обладают пневмококки (0,0015—0,02 ЕД/мл). Корреляции между типом пневмококка и степенью чувствительности к антибиотику не установлено.

Большинство представителей рода *Neisseria* характеризуется умеренной чувствительностью к пенициллинам. Исключением является *N. gonorrhoeae*, чувствительность большинства штаммов которых колеблется в пределах 0,001—0,1 ЕД/мл. Бактериостатическая концентрация для гонококков одновременно является и бактерицидной, чем объясняются хорошие результаты, полученные при лечении гонорей.

Несколько менее чувствителен к пенициллину менингококк (*Neisseria meningitidis*). На плотных питательных средах рост большинства штаммов задерживается в присутствии 0,1—0,5 ЕД/мл. Бактериостатическая концентрация антибиотика на жидкой среде для этого микроорганизма колеблется в пределах 0,009—0,1 ЕД/мл.

Высокочувствительны к действию пенициллина спирохеты (*Treponema pallidum*, *Treponema pertenue* и др.). Угнетение роста этих микроорганизмов наблюдается при концентрации бензилпенициллина порядка 0,01—0,3 ЕД/мл. Отдельные штаммы еще более чувствительны к действию антибиотика; их рост прекращается при концентрации 0,001 ЕД/мл.

Чувствительность к пенициллину большинства штаммов грамположительных палочковидных бактерий соответствует примерно чувствительности *Staphylococcus aureus* или несколько ниже ее.

По своей активности *in vitro* различные пенициллины мало различаются между собой (табл. 14).

Лишь для некоторых видов микроорганизмов или отдельных штаммов одного и того же вида выявлены определенные различия.

Одинаковой антибиотической активностью с практической точки зрения обладают бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Последний несколько активнее бензилпенициллина в отношении стафилококков и других грамположительных микроорганизмов, однако эти различия не существенны.

Имеется возможность усиления действия пенициллина и расширения спектра его действия путем сочетанного применения с другими антибактериальными веществами. Пенициллин в сочетании с цефалоспорином, стрептомицином, канамицином, полимиксином, бацитрацином, тиротрицином обладает синергидным действием, комбинация его с тетрациклинами часто приводит к антагонистическому эффекту.

Сравнение активности индивидуальных пенициллинов в отношении некоторых микроорганизмов

Микроорганизм	Относительная активность			
	бензилпенициллина (пенициллин G)	2-пенициллина (пенициллин F)	n-пенициллина (пенициллин K)	p-оксбензилпенициллина (пенициллин X)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	100	330	150	730
<i>Pneumococcus</i> , тип I	100	60	180	135
<i>Spirochaeta</i> (непатогенный штамм)	100	53	76	51
<i>Staphylococcus aureus</i>	100	90	138	54
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100	75	115	145

Пенициллины действуют на микробы бактерицидно. Антибактериальное действие этой группы антибиотиков характеризуется быстротой наступления бактериостатического эффекта у размножающихся микробов. *In vitro* в концентрациях, в 3 раза и более превышающих бактериостатические, пенициллины действуют бактерицидно, вызывая лизис микробов. *In vivo* для достижения бактерицидного эффекта требуются в 5—20 раз большие концентрации антибиотика.

Пенициллин не оказывает действия на покоящиеся микроорганизмы. В этих условиях после обработки даже высокими концентрациями антибиотика часть микробов выживает и спустя определенный промежуток времени (соответствующий lag-фазе) начинает размножаться снова. В связи с этим при выборе схемы лечения (величина дозы и интервалы между введениями) необходимо учитывать время генерации бактерий.

Считается, что при правильном лечении освобождение организма от возбудителя благодаря бактерицидности пенициллина и действию защитных сил происходит на 99,9%. Действие пенициллина на внутриклеточно расположенные микроорганизмы менее надежно. Концентрация пенициллина в клетке составляет 60% его концентрации в сыворотке. В то время как под действием антибиотика погибает до 99,9% внеклеточно расположенных стафилококков, в клетках 5—10% микробов сохраняются и длительно переживают.

Механизм действия. Механизм действия пенициллина на микробную клетку, несмотря на большое число работ, посвященных этому вопросу, полностью не расшифрован. Проникающий в микробную клетку пенициллин оказывает на нее сильное и разностороннее действие. Под влиянием оптимальных концентраций антибиотика растущие клетки перестают делиться, резко изменяется их морфология. Микробы значительно увеличиваются в размерах, «набухают» или принимают удлинненную форму. Измененные клетки распадаются с образованием мелких частиц и погибают. На-

блюдается изменение физических свойств бактериальных клеток: меняются заряд, электрофоретическая подвижность, окислительно-восстановительный потенциал и др. Ослабляется интенсивность окраски по Граму. В некоторых случаях под влиянием пенициллина грамположительные микробы становятся грамотрицательными.

В настоящее время является общепризнанным, что в основе антибактериального действия пенициллина лежит подавление синтеза полимера мукопептида, входящего в состав клеточной стенки микробов. Нарушение биосинтеза клеточной стенки происходит на стадии полимеризации структурных единиц мукопептида (перенос пептидов N-ацетилмурамовой кислоты в полимер клеточной стенки).

Прямое действие пенициллина на биосинтез клеточной стенки установлено путем использования в качестве теста метода включения в ее основную структуру меченых соединений (C^{14} -лизина и H^3 - α, ϵ -диаминопимелиновая кислота). Пенициллин тормозит включение в клеточную стенку C^{14} -лизина у стафилококка и H^3 - α, ϵ -диаминопимелиновой кислоты у кишечной палочки соответственно на 91 и 70%.

Пенициллин действует бактерицидно в среде, поддерживающей размножение микробов. Размножающиеся клетки гибнут под воздействием антибиотика из-за несбалансированного роста в силу того, что на растущую цитоплазму «не хватает» клеточной стенки, образование которой прекращено пенициллином. Одна цитоплазматическая мембрана не является достаточной защитой против вне- и внутриклеточных различий осмотического давления и не в состоянии выполнить функции цитоплазматического барьера. Лизис клетки наступает тем быстрее, чем быстрее идет синтез цитоплазмы на фоне прекратившегося синтеза клеточной оболочки. Утверждение, что пенициллин не действует на метаболизм неразмножающихся микробов, является не совсем правильным. Наличие в среде источника энергии и набора аминокислот, входящих в состав мукопептида, обеспечивает синтез основной структуры клеточной стенки, но не белков цитоплазмы. Клетки не делятся, но чувствительный к пенициллину процесс в них происходит, антибиотик его тормозит, что, однако, не сопровождается гибелью клетки.

Пенициллин резко нарушает обменные процессы в чувствительных к нему микроорганизмах. Установлено его тормозящее действие на обмен нуклеиновых кислот, окислительное дезаминирование аминокислот, обмен пептидов и др. Однако большинство этих нарушений связано с началом лизиса клетки и не является результатом первичного действия антибиотика на метаболизм микробов.

Всасывание, распределение и выведение. Пенициллин, как правило, применяется путем периодических внутримышечных введений водных растворов (в случае натриевой, калиевой и других растворимых солей) или суспензий (в случае новокаиновой, бициллина и других малорастворимых солей).

При лечении некоторых тяжело протекающих инфекций с целью быстрого создания высоких концентраций антибиотика в крови растворы солей бензилпенициллина вводят внутривенно.

После внутримышечного введения натриевая и калиевая соли бензилпенициллина всасываются очень быстро. Концентрация в крови достигает максимума уже через 15 минут после введения. При внутримышечном введении бензилпенициллина терапевтическая концентрация (0,06—0,5 ЕД/мл) в крови удерживается около 3 часов (табл. 15).

Таблица 15

Средние концентрации и время нахождения бензилпенициллина в сыворотке крови человека

Название препарата	Метод введения	Однократная доза, млн. ЕД	Максимальная концентрация, ЕД/мл	Длительность циркуляции при концентрациях	
				0,2 ЕД/мл (оптимальная)	0,03 ЕД/мл (минимальная)
Бензилпенициллин (натриевая или калиевая соль)	Внутримышечно	0,1	2—4	3 часа	4 часа
	»	0,3	6—9	4—5 часов	6 часов
	»	0,5	10—20	6—7 »	10—12 »
	Внутривенно	1,0	20—30	6 »	7—8 »
Новокаиновая соль бензилпенициллина	Внутримышечно	0,3	1,0—1,6	12 часов	24—26 час.
	»	0,6	2	16 »	36 »
	»	4,0	6—8	24 часа	36 »
Бензатинпенициллин (бициллин)	»	0,3	0,2	12—14 час.	7—10 дн.
	»	0,6	0,2	12—14 »	10—14 «
	»	1,2	0,2—0,3	12—16 »	17—21 »

Примечание. Значения «оптимальная» или «минимальная» приведены для заболеваний, вызванных чувствительными возбудителями, не требующими особенно высоких концентраций препарата в крови.

Уровень пенициллина в крови зависит от применяемых доз антибиотика (табл. 16).

Таблица 16

Зависимость концентрации бензилпенициллина в крови от величины введенной внутримышечно дозы

Однократная доза бензилпенициллина, ЕД	Концентрация в крови (ЕД/мл) через 15—30 минут	Продолжительность сохранения терапевтической концентрации в крови, часы
400 000	14—17	5—8
200 000	6—8	4—6
100 000	2—4	2—4
30 000—50 000	1—2	1—4

Для большинства чувствительных возбудителей за терапевтическую концентрацию пенициллина в крови принимают 0,1—0,2 ЕД/мл.

В минимальной концентрации (0,03 ЕД/мл) пенициллин действует лишь на высокочувствительные к нему микроорганизмы.

Угнетения малочувствительных возбудителей, а также бактерицидного действия в организме удается добиться при концентрации антибиотика в крови, в 5—20 раз превышающей среднюю терапевтическую, что возможно лишь при введении больших доз пенициллина (табл. 17).

Т а б л и ц а 17

Концентрация бензилпенициллина в сыворотке крови при внутримышечном введении больших доз антибиотика

Доза, ЕД	Концентрация в крови, ЕД/мл		
	максимальная	через 6—8 часов	через 12—17 часов
4 000 000—5 000 000	50(30—80 и более)	2—12	0,03—0,6
10 000 000	150—200 и более	2—30	0,3—2,0
20 000 000	200—400	5—30	5—10

Препараты бензилпенициллина внутрь практически не применяют в связи с быстрым разрушением их в желудке соляной кислотой, а в кишечнике — пенициллиназой, образуемой кишечной микрофлорой. Поэтому внутрь, как правило, назначают феноксиметилпенициллин — препарат, устойчивый к действию желудочного сока и хорошо всасывающийся из кишечника. Применение феноксиметилпенициллина *per os* в дозе 200 000—400 000 ЕД в большинстве случаев дает такие же хорошие результаты, как и внутримышечное введение бензилпенициллина в дозе 200 000—300 000 ЕД. Терапевтическая концентрация феноксиметилпенициллина в крови после приема внутрь сохраняется 4—6 часов (табл. 18).

При дальнейшем увеличении дозы феноксиметилпенициллина концентрация в крови повышается в следующих пределах: при дозе 800 000 ЕД — 2—4 ЕД/мл, при дозе 2 000 000 ЕД — 5—9 ЕД/мл.

Величина активной концентрации пенициллина в крови зависит от состояния функции печени и почек. В то время как выведение половины внутримышечно введенной дозы в норме осуществляется в течение 30—60 минут, этот показатель при нарушении функции почек (у больных с анурией) достигает 4—10 часов, а у больных, одновременно страдающих почечными и печеночными расстройствами, может растягиваться до 16—30 часов.

После внутримышечного введения пенициллина быстро всасывается в кровь и оттуда поступает в различные органы, ткани и жидкости организма. В крови антибиотик содержится в плазме, и лишь небольшое количество его попадает в эритроциты.

В высоких концентрациях пенициллин обнаруживается в печени, почках, легких, коже, слизистых оболочках. В сердечную мышцу, костную ткань и мозг он проникает плохо. В нормальных условиях концентрация пенициллина в печеночной паренхиме соответствует терапевтической концентрации антибиотика в крови.

Пенициллин частично выводится с желчью (концентрация в желчном пузыре в 3—5 раз выше концентрации в крови). При холе-

Концентрация бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина в сыворотке крови после однократного приема внутрь в дозе 200 000 ЕД (200 мг)

Препарат	Кислотоустойчивость	Устойчивость к действию пенициллиназы	Концентрация в сыворотке крови (ЕД/мл) после введения через			
			1 час	2 часа	3 часа	6 часов
Лекарственные формы бензилпенициллина для приема внутрь	Неустойчивы	Неустойчивы	0,25—0,4	0,15—0,25	0,03—0,05	0,01—0
Феноксиметилпенициллин (кислота)	Устойчив	Неустойчив	0,7—0,8	0,25—0,6	0,2	0,03—0,15
Феноксиметилпенициллин (кальцевая соль)	»	»	0,7—1,2	0,4	0,1	0,02

циститах концентрация антибиотика в желчном пузыре не превышает 50% концентрации в крови.

Пенициллин в норме плохо проникает в спинномозговую жидкость. Терапевтический уровень в ликворе достигается лишь при внутримышечном или внутривенном введении максимальных доз антибиотика (табл. 19).

Концентрация бензилпенициллина в спинномозговой жидкости после однократного парентерального введения

	Доза, ЕД	Метод введения	Концентрация (ЕД/мл) в ликворе после введения через		
			30 минут	1 час	5—6 часов
Взрослые	4 000 000	Внутримышечно	0,02—0,04	0,02—0,04	—
	4 000 000	Внутривенно	0,02—0,31	0,08—0,31	0,08
Дети	5 000 000	То же	0,08—0,32	0,08—0,64	—
	50 000 на 1 кг	Внутримышечно	0,04	0,16	0,024

При наличии воспалительного процесса в мозговых оболочках пенициллин легко проникает в спинномозговую жидкость, обеспечивая достаточные терапевтические концентрации при внутримышечном

методе введения. В тяжелых случаях возможно введение пенициллина непосредственно в субарахноидальное пространство, однако в связи с опасностью серьезных осложнений необходимо соблюдать осторожность.

При парентеральном введении пенициллина плохо проникает в жидкости и ткани глаза, особенно в хрусталик. При местном применении препараты пенициллина хорошо проникают в поверхностные слои роговицы и хрусталика, создавая концентрации, обычно достаточные для лечения инфекций глаза.

В незначительных количествах и медленно пенициллин проникает в полости плевры, перикарда и синовиальные полости. При воспалительных процессах концентрации антибиотика в этих полостях составляют 40% (25—75%) от уровня в сыворотке. В высоких концентрациях ($1/2$ концентрации в сыворотке) пенициллин обнаруживается в асцитической жидкости.

Пенициллин легко проходит через плаценту, и через 1—6 часов после введения в организм матери концентрация в кровеносном русле плода составляет 25—30% (от 10 до 50%) уровня в материнской крови. Хорошее проникновение пенициллина через плацентарный барьер имеет большое значение для лечения и профилактики инфекций плода.

В отличие от сульфонамидов пенициллин обладает способностью проникать в фиброзные ткани, обеспечивая хороший терапевтический эффект при болезненных процессах, сопровождающихся фиброзным воспалением и некрозом тканей. Эффективность пенициллина в очаге воспаления зависит от степени васкуляризации. В обескровленной ткани концентрация антибиотика составляет 10—15% его концентрации в сыворотке, в участках с хорошим кровоснабжением — 25%. Диффузия пенициллина в гнойный экссудат при абсцессах и эмпиемах незначительна, поэтому при локальных процессах в легких рекомендуют применять пенициллин местно. В организме инактивируется 30—50% введенного антибиотика.

В основном пенициллин выводится с мочой в биологически активной форме (30—50%); 80% выводимого пенициллина выделяется почечными канальцами, 20% — путем клубочковой фильтрации.

В незначительных количествах пенициллин выделяется со слюной, потом, молоком, желчью. Скорость выделения зависит от применяемой лекарственной формы антибиотика, метода введения и индивидуальных особенностей больного. В норме при парентеральном применении выделение пенициллина начинается уже через 10—20 минут после введения. Через 8 часов из организма выводится до 90% препарата. Феноксиметилпенициллин, назначаемый внутрь, выделяется медленнее: через 8 часов с мочой выводится 30—35% введенной дозы.

При заболеваниях почек выделение пенициллина из организма замедляется. Падение концентрации в крови происходит в основном за счет разрушения антибиотика печенью.

Быстрое выведение пенициллина из организма является существенным недостатком, который влечет за собой необходимость частых инъекций для поддержания достаточно высоких концентраций препарата. Этот недостаток удается преодолеть путем применения труднорастворимых (новокаиновой, N,N'-дибензилэтилендиаминовой) и медленно всасывающихся солей пенициллина. Другим путем предотвращения быстрого выведения является использование одновременно с пенициллином веществ, частично блокирующих мочевые пу-

ти (пробенецид, р-аминогиппуровая, бензойная кислоты и др.). Однако этот способ оказался безразличным для организма.

Лекарственные формы бензилпенициллина, показания и методы применения. Лекарственные препараты бензилпенициллина применяются при лечении заболеваний, вызываемых чувствительными к этому антибиотику возбудителями: ангины, скарлатины, крупозной очаговой и хронической пневмонии, сепсиса, большинства раневых инфекций, подострого септического эндокардита, гнойных инфекций кожи и мягких тканей, септицемии и пиемии, отита, острого и хронического остеомиелита, эпидемического менингита, сифилиса, гонорей, инфекций мочевыводящих путей и др.

При инфекциях стафилококковой этиологии в связи с большим распространением штаммов стафилококков, устойчивых к пенициллину, рекомендуется предварительная проверка чувствительности *in vitro*.

Пенициллин неэффективен при заболеваниях, вызываемых микробами кишечной группы, при бруцеллезе, туберкулезе, вирусных инфекциях.

Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина предназначены в основном для внутримышечных инъекций. Их растворы можно вводить также внутривенно, внутриапно, внутримышечно. Допускается введение в полости (брюшную, плевральную, синовиальную), интратрахеально и в виде аэрозолей (при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей), местно — при заболевании глаз (в виде глазных капель или растворов), при местных воспалительных процессах (в виде мазей, присыпок и т. д.).

Бензилпенициллин (натриевая или калиевая соль) растворяют в стерильном изотоническом (физиологическом) растворе, в стерильной дистиллированной и бидистиллированной воде или 0,5—1% растворе новокаина. Растворы готовят в стерильных условиях. Раствор необходимо сразу ввести больному, так как при хранении растворов могут образовываться продукты распада с повышенными аллергизирующими свойствами. При введении пенициллина в связи с возможностью разрушения следует избегать смешения его с кислотами, щелочами, спиртами, марганцовокислым калием, перекисью водорода. Растворы пенициллина нельзя подвергать нагреванию. Величина применяемой дозы пенициллина зависит от тяжести заболевания и степени чувствительности возбудителя.

Разовая доза при внутримышечном применении равна 200 000—400 000 ЕД, суточная — 800 000—2 000 000 ЕД и более. Детям пенициллин назначают из расчета 20 000—30 000 ЕД на 1 кг веса в сутки.

Продолжительность лечения при различных заболеваниях может колебаться от нескольких дней до 2 месяцев и более. Антибиотик для обеспечения терапевтических концентраций необходимо вводить каждые 3—4 часа.

При использовании новокаина (на 100 000—200 000 ЕД пенициллина 1 мл 0,5—1% раствора новокаина) раствор вводят внутримышечно каждые 4—6 часов. При этом иногда может наблюдаться помутнение раствора и выпадать осадок, объясняемый образованием новокаиновой соли пенициллина, не растворимой в обычных условиях, что не является препятствием для внутримышечного введения. Раствор пенициллина в изотоническом растворе должен быть прозрачным. Следует иметь в виду, что новокаин в определенном проценте случаев дает аллергические явления.

Пенициллин внутривенно применяют при тяжелых септических состояниях. Для внутривенного введения используют обычно растворимую в изотоническом растворе или дистиллированной воде натриевую соль. Целесообразно вводить препарат внутривенно капельным способом в максимальных дозах в течение нескольких дней. Пенициллин можно вводить одновременно с капельным переливанием крови. Капельное внутривенное введение в ряде случаев может сопровождаться ознобом, повышением температуры, осложняться тромбофлебитом. Не рекомендуется оставлять иглу в одной вене больше 24 часов.

Эндолюмбально пенициллин применяют при воспалительных заболеваниях головного и спинного мозга и оболочек, вызываемых кокковыми микроорганизмами (стафилококк, стрептококк, пневмококк, менингококк). Пенициллин эндолюмбально рекомендуют также вводить при инфекционных осложнениях после повреждений и операций на мозге. Для эндолюмбального введения допускается использование только кристаллической натриевой соли бензилпенициллина. Перед употреблением антибиотик растворяют в стерильном физиологическом растворе или стерильной бидистиллированной воде из расчета 1000 ЕД в 1 мл растворителя. Перед введением пенициллина из спинномозгового канала выпускают 5—10 мл ликвора. К раствору антибиотика добавляют равное по объему количество ликвора. Например, если пенициллин разведен в 3 мл растворителя, то к нему добавляют 3 мл ликвора и этот объем (6 мл) вводят в спинномозговой канал. Скорость введения 1 мл в минуту. Антибиотик вводят один раз в сутки. Общую курсовую дозу антибиотика устанавливают индивидуально для каждого больного в зависимости от характера и формы заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата. Суточная доза для взрослых составляет 5000—10 000-ЕД, для детей — от 2000 до 5000 ЕД. Для субокципитального или внутрижелудочкового введения назначают 30—50% дозы, применяемой для эндолюмбального введения. Противопоказанием к эндолюмбальному введению пенициллина служат состояние повышенной чувствительности к пенициллину и эпилепсия. За 12—24 часа перед эндолюмбальным введением рекомендуется определить чувствительность организма к пенициллину путем внутримышечного введения препарата в дозе 100 000 ЕД.

Внутриартериально натриевую соль бензилпенициллина применяют при гнойных инфекциях конечностей: 50 000 ЕД пенициллина растворяют в 10 мл изотонического раствора или 0,5—1% раствора новокаина. Антибиотик вводят медленно в течение 10 минут.

Интра трахеально натриевую или калиевую соль бензилпенициллина применяют при лечении нагноительных процессов в легких. Перед введением препарата проводят тщательную анестезию зева, гортани и трахеи (1—2% раствором дикаина). Затем под контролем гортанного зеркала через нос или рот в трахею вводят резиновый катетер. Через катетер вливают 5—6 мл 10% раствора новокаина, после чего продвигают катетер вплоть до бифуркации трахеи. Затем больного кладут на бок и продвигают катетер в бронх. Через катетер вводят 100 000 ЕД пенициллина, разведенного 10 мл физиологического раствора. По возможности перед введением антибиотика отсасывают содержимое очага поражения. Интра трахеальный метод введения часто сочетают с парентеральным. Интра трахеальная пенициллинотерапия обычно приводит к быстрому

выздоровлению при острых гнойных заболеваниях легких. Применение этого метода при хронических заболеваниях (абсцессы, бронхоэктатическая болезнь) способствует уменьшению инфильтратов и значительному улучшению состояния больных.

Ингаляционным методом бензилпенициллина (натриевую и калиевую соли) вводят в виде аэрозолей при ангине, трахеите, ларингите, бронхите, бронхоэктатической болезни, абсцессе легких, пневмонии. Путем ингаляций пенициллина используют также до и после операций на легких в целях профилактики послеоперационных осложнений.

Раствор антибиотика в дистиллированной воде или физиологическом растворе при помощи специального распылителя превращают в мелкодисперсную взвесь препарата в воздухе (антибиотик распыляют под давлением сжатого воздуха 0,6 атм со скоростью 1 мл в течение 5 минут; можно применять смесь сжатого воздуха с кислородом). Больной вдыхает образовавшуюся взвесь, пользуясь респираторной маской. Для одной процедуры обычно применяют 50 000—100 000 ЕД бензилпенициллина. Процедуру производят 1—2 раза в сутки в течение 20—30 минут.

Местно бензилпенициллин применяют в виде растворов, порошков и мазей. Растворы пенициллина для местного применения готовят на дистиллированной воде или физиологическом растворе из расчета 500—3000 ЕД натриевой или калиевой соли бензилпенициллина на 1 мл растворителя.

В офтальмологии применяют пенициллиновые глазные капли. Для глазных капель бензилпенициллин используют в концентрации 20 000—100 000 ЕД на 1 мл физиологического раствора или дистиллированной воды. Антибиотик при наличии показаний разводят в растворах адреналина, борной кислоты, атропина, новокаина, скополамина, дикаина и т. п.

Для ушных капель и капель в нос пенициллин используют в концентрации 10 000—100 000 ЕД на 1 мл растворителя. Капли в нос рекомендуют готовить на растворителях, способствующих длительной задержке препарата в носовой полости (3% раствор желатины, глицерин). При ринитах с отеком и гипертрофическими изменениями слизистой оболочки носа в качестве растворителя используют глицерин, смешанный с адреналином, эфедрином, новокаином и др.

При гнойных процессах в брюшной полости (флегмоны, поддиафрагмальные абсцессы) и перитонитах парентеральное применение пенициллина обычно комбинируют с непосредственным введением антибиотика в брюшную полость. При наличии в ране дренажной трубки раствор бензилпенициллина вводят в брюшную полость в концентрации 300 000—1 000 000 ЕД на 100 мл физиологического раствора. В концентрациях 30 000—50 000 ЕД на 10 мл физиологического раствора пенициллин применяют для введения в полость перикарда, внутривенно, в полости суставов.

Для орошения раневых поверхностей натриевую или калиевую соль бензилпенициллина используют в концентрации 50 000—500 000 ЕД на 100 мл физиологического раствора.

Местно пенициллин применяют также в виде мазей, присыпок, порошков, пудры и т. п.

Для изготовления мазей используют кристаллическую калиевую соль бензилпенициллина в концентрации 1000—10 000 ЕД в 1 г. Мазевой основой может служить любой индифферентный жир, мас-

ло животного или растительного происхождения. Пенициллиновые мази, изготавливаемые на безводных основах (стабильные мази), хранят до 6 месяцев. Мази, изготовленные на основах, содержащих воду, хранят не более 1 месяца.

Пенициллиновые присыпки, пудры и порошки применяют при ринитах, заболеваниях придаточных пазух носа, острых и хронических гнойных отитах, ожогах II степени, эрозиях шейки матки, а также для первичной обработки ран и т. д.

Ф о р м а в ы п у с к а. Кристаллический бензилпенициллин (натриевая и калиевая соли) выпускают в герметически закрытых флаконах по 100 000; 200 000; 300 000; 400 000; 500 000 и 1 000 000 ЕД.

Новокаиновая соль бензилпенициллина

Синонимы: Abbocillin, Aquacillin, Biocillin, Crystacillin, Duracillin, Flocillin, Novocillin, Procain-penicillin, Solucillin, Supracillin, Wycillin и др.

Препарат является новокаиновой солью бензилпенициллиновой кислоты. Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень плохо растворим в воде. Образует с водой суспензию, сохраняющую активность в течение длительного времени. Легко разрушается под действием кислот, щелочей, специфического фермента пенициллиназы; устойчив на свету.

Новокаиновая соль бензилпенициллина малотоксична. Являясь препаратом пролонгированного действия, она обеспечивает терапевтическую концентрацию в крови до 12 часов. Выводится из организма с мочой.

Показания к применению и дозы. Новокаиновая соль бензилпенициллина по спектру антимикробного действия аналогична другим препаратам пенициллина. Показания к применению те же, что и для других препаратов пенициллина. Преимуществом является возможность более редкого введения, чем натриевой или калиевой соли бензилпенициллина. Новокаиновая соль бензилпенициллина применяется только внутримышечно. Внутривенное и эндолюмбальное введение недопустимо. Взрослым препарат вводят 2—3 раза в сутки по 300 000 ЕД. Высшая разовая доза для взрослых — 600 000 ЕД, высшая суточная доза — 1 200 000 ЕД. Высшие суточные дозы для детей: до 2 лет — 30 000 ЕД, от 2 до 6 лет — 250 000 ЕД, от 7 до 14 лет — 500 000 ЕД в сутки. Продолжительность лечения и курсовую дозу устанавливают индивидуально для каждого больного в зависимости от характера заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата.

Непосредственно перед употреблением антибиотик растворяют стерильно в 2—4 мл физиологического раствора или дистиллированной воды. Содержимое флакона энергично встряхивают, затем суспензию быстро набирают в шприц и вводят глубоко в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Предварительно следует убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд. Для введения препарата надо пользоваться толстой иглой (диаметром 0,8 мм).

Новокаиновая соль бензилпенициллина противопоказана больным с повышенной индивидуальной чувствительностью к пенициллину или новокаину.

Ф о р м а в ы п у с к а. Новокаиновую соль бензилпенициллина выпускают в стерильных флаконах по 100 000; 300 000 и 600 000 ЕД.

Экмоновоциллин

Лекарственная форма бензилпенициллина с пролонгированным действием. Состоит из двух компонентов:

1) новокаиновой соли бензилпенициллина (белый порошок, плохо растворимый в воде);

2) 0,25% водного раствора экмолина (прозрачная, бесцветная жидкость).

При смешивании новокаиновой соли бензилпенициллина с водным раствором экмолина образуется молочно-белая мелкодисперсная суспензия. Смешивание компонентов производят непосредственно перед инъекцией.

Внутримышечное введение экмоновоциллина в количестве 5000 ЕД на 1 кг веса обеспечивает пребывание пенициллина в кровяном русле до 24 часов после введения. В моче пенициллин обнаруживается в течение 36—48 часов.

Экмоновоциллин применяют только внутримышечно. Внутривенное или эндолумбальное введение препарата недопустимо.

Показания к применению и дозы. Экмоновоциллин применяют при заболеваниях, вызываемых чувствительными к пенициллину возбудителями. В отличие от калиевой и натриевой солей бензилпенициллина, которые вводят 6—8 раз в сутки, экмоновоциллин вводят лишь один раз в сутки.

Перед употреблением проверяют сохранность упаковки флаконов с новокаиновой солью бензилпенициллина. На 300 000 ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина вводят 2,5 мл раствора экмолина. Смесь перемешивают, осторожно вращая между ладонями, чтобы исключить образование пены. Полученную однородную суспензию быстро вводят внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Внутривенное попадание препарата недопустимо.

Экмоновоциллин с лечебной целью вводят один раз в сутки взрослым по 300 000—600 000 ЕД, детям по 100 000—200 000 ЕД. С профилактической целью экмоновоциллин вводят один раз в 24—36 часов по 300 000 ЕД.

Экмоновоциллин противопоказан больным с повышенной индивидуальной чувствительностью к пенициллину или новокаину.

Форма выпуска. Экмоновоциллин выпускают во флаконах, содержащих 300 000 или 600 000 ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина, к которому прилагается растворитель — 2,5 или 5 мл 0,25% раствора экмолина (во флакон, содержащий 600 000 ЕД антибиотика, добавляют 5 мл экмолина).

Бензатинпенициллин (бициллин)

N,N'-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина (бициллин I). Синонимы: Benzathin-penicillin, Benzathacil, Dibencil, Duapen, Dugopenin, Penadur, Tardocillin и др.

Представляет собой белый порошок без запаха и вкуса, плохо растворим в воде (0,32 мг/мл при +28°). Растворим в спирте, ацетоне, формамиде и диметилформамиде, не растворим в эфире. Инактивируется при действии кислот, щелочей, окислителей и специфического фермента пенициллиназы. При смешивании с физиологическим раствором или дистиллированной водой образует стойкую тонкую суспензию.

Биологическая активность препарата определяется в единицах действия пенициллина. Теоретическая активность бициллина 1 — 1307 ЕД/мг.

Препарат малотоксичен, не обладает кумулятивными свойствами. Вследствие плохой растворимости создает депо пенициллина в организме в течение длительного времени. В концентрации 0,03 ЕД/мл пенициллина удается обнаружить в крови в течение 1—2 недель после однократного внутримышечного введения бициллина в дозе 200 000—600 000 ЕД. При необходимости быстро создать высокую концентрацию пенициллина в крови следует одновременно с бициллином вводить натриевую или калиевую соль бензилпенициллина.

Выпускают комбинированные препараты: бициллин 2, состоящий из 100 000 ЕД, калиевой соли бензилпенициллина и 300 000 ЕД бициллина 1; бициллин 3 — смесь калиевой, новокаиновой и N,N'-дибензилэтилендиаминовой солей бензилпенициллина по 100 000 ЕД каждой; бициллин 5 — смесь N,N'-дибензилэтилендиаминовой (1 200 000 ЕД) и новокаиновой (300 000 ЕД) солей бензилпенициллина. Эти препараты обеспечивают быстрое создание высокой концентрации пенициллина в крови и длительное его пребывание в организме (табл. 20).

Т а б л и ц а 20

Концентрация пенициллина в сыворотке крови после однократного внутримышечного введения бициллина

Время после введения, часы	1	3	6	9	12	24	48	72	96	120	144	168
Концентрация, ЕД/мл	3,6	1,55	0,73	0,44	0,31	0,21	0,07	0,05	0,05	0,043	0,35	0,03

Показания к применению и дозы. Бициллины применяют в тех же случаях, что и другие препараты бензилпенициллина; при инфекциях, вызываемых чувствительными к этому антибиотику возбудителями.

Особенно целесообразно назначение препарата при лечении сифилиса, в том числе раннего, при лечении и профилактике ревматизма, для профилактики инфекционных осложнений после тонзиллэктомии, экстракции зубов и т. д.

Суспензию бициллина готовят стерильно непосредственно перед употреблением. Во флакон с препаратом вводят 2—4 мл стерильного физиологического раствора, дистиллированной воды или 0,5% раствора новокаина. Для получения равномерной взвеси содержимое флакона тщательно перемешивают. Антибиотик вводят строго внутримышечно, на значительную глубину, в верхний наружный квадрант ягодицы. Перед введением бициллина необходимо убедиться, что игла не попала в кровеносный сосуд. Если появляется кровь, иглу необходимо извлечь и инъекцию производить в другое место. Внутривенное введение бициллина запрещено. При инъекции необ-

ходимо избегать попадания в инфильтраты, образовавшиеся от предыдущих введений. После окончания введения место укола при-
давливают ватным тампоном, чтобы предупредить попадание анти-
биотика из мышечной ткани в подкожную клетчатку. Инъекции про-
изводят с обязательным соблюдением правил асептики. Шприц и
иглы, предварительно промытые, кипятят в течение 30 минут.

Бициллин I вводят взрослым в дозе 300 000—600 000 ЕД один
раз в неделю или в дозе 1 200 000 ЕД 2 раза в месяц. При лечении
ревматизма дозу бициллина можно увеличить до 2 400 000 ЕД 2 ра-
за в месяц.

При лечении сифилиса бициллин I применяют по специальной ин-
струкции.

Детям бициллин I вводят один раз в неделю из расчета 5000—
10 000 ЕД на 1 кг веса или 20 000 ЕД на 1 кг веса 2 раза в месяц.

Бициллин 2 вводят взрослым по 400 000—800 000 ЕД (с уче-
том активности обоих компонентов) один раз в неделю или по
1 600 000 ЕД один раз в 2 недели, детям — по 7500—15 000 ЕД на
1 кг веса один раз в неделю или 25 000 ЕД на 1 кг веса один
раз в 2 недели. Более частые инъекции препарата противопоказаны.

Бициллин 3 применяют у взрослых в разовой дозе 300 000 ЕД.
Повторную инъекцию производят на 4-е сутки после предыдущей.
В дозе 600 000 ЕД бициллин 3 вводят один раз в 6 дней. Большие
дозы бициллина 3 (900 000—1 200 000 ЕД) назначают при лечении
сифилиса по соответствующей инструкции.

Бициллин 5 вводят взрослым в дозе 1 500 000 ЕД один раз
в месяц. Детям дошкольного возраста — 900 000 — 1 200 000 ЕД, стар-
ше 8 лет — 1 200 000—1 500 000 ЕД один раз в месяц.

Противопоказания к применению. В связи с постоянным поступ-
лением пенициллина в кровь на протяжении длительного времени
повышенная чувствительность к антибиотику служит противопока-
занием для применения бициллинов. Их не следует применять у
больных, страдающих аллергическими заболеваниями (бронхиальная
астма, крапивница, сенная лихорадка и др.), у больных с повышен-
ной чувствительностью к другим лекарственным веществам, в том
числе к антибиотикам, сульфонидам, новокаину.

При появлении побочных реакций лечение бициллином следует
прекратить и установить наблюдение за больным вплоть до полного
их исчезновения.

Форма выпуска. Бициллин I и бициллин 2 выпускают во
флаконах по 300 000; 600 000; 1 200 000 и 2 400 000 ЕД, бициллин 3—
во флаконах по 300 000; 600 000; 900 000 и 1 200 000 ЕД, бициллин 5—
во флаконах, содержащих 1 500 000 ЕД.

Эфициллин

Синонимы: Bronhocillin, Bronchopen, Deripen, Estopen, Iodocillina,
Neo-Penil, Penester, Toraxilina.

Представляет собой йодгидрат β -диэтиламиноэтилового эфира
бензилпенициллина.

Препарат мало растворим в воде (0,8%), не растворим в этиловом
спирте, ацетоне и эфире. Растворим в метиловом спирте, хлоро-
форме. Тонкий белый порошок (допускается кремовый оттенок) с
легким ароматическим запахом, горького вкуса, слегка гигроскопи-
чен. При добавлении воды образует суспензию, используемую для

внутримышечных инъекций: По данным некоторых авторов, препарат накапливается в легких в большей концентрации и сохраняется дольше, чем калиевая или натриевая соль бензилпенициллина, однако клинически эти преимущества не подтвердились.

Показания к применению и дозы. По антибактериальному действию эфициллин аналогичен другим препаратам бензилпенициллина. Эфициллин применяют для лечения инфекций, вызываемых чувствительными к пенициллину микробами, особенно при заболеваниях дыхательных путей и легких (пневмония, острые и хронические бронхиты, бронхоэктатическая болезнь, абсцессы легких, плеврит и воспалительные процессы, сопровождающие рак легких). Эфициллин используют для профилактики инфекционных осложнений при операциях на легких.

Суспензию эфициллина вводят только внутримышечно. Внутривенное и подкожное введение препарата запрещено. Суспензию готовят в асептических условиях непосредственно перед введением. Во флакон, содержащий 500 000 ЕД препарата, добавляют 4 мл 0,5% раствора новокаина. Содержимое флакона тщательно перемешивают вращением между ладонями в течение 5 минут и вводят глубоко внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Не допускается попадание эфициллина в кровеносный сосуд. При появлении крови в шприце иглу необходимо извлечь и инъекцию производить в другое место. Дозы и продолжительность лечения зависят от тяжести заболевания и переносимости препарата. Суточная доза для взрослых составляет 500 000 ЕД. При тяжелом течении заболевания суточная доза может быть увеличена до 1 000 000 ЕД однократно или до 500 000 ЕД 2 раза в сутки. Детям от 3 месяцев до 1 года назначают 50 000—100 000 ЕД, от 1 года до 9 лет — 100 000—250 000 ЕД, от 9 до 14 лет — 250 000—500 000 ЕД в сутки.

Противопоказанием к применению эфициллина служит повышенная чувствительность к препаратам пенициллина, йоду, а также тиреотоксикоз. Инъекции эфициллина обычно хорошо переносятся больными. В отдельных случаях могут наблюдаться ограниченные инфильтраты и болезненность в месте введения препарата. Аллергические реакции развиваются чаще, чем при использовании других лекарственных препаратов бензилпенициллина.

Форма выпуска. Эфициллин выпускают во флаконах по 100 000; 300 000 и 500 000 ЕД.

ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН

Синонимы: пенициллин V, Distacillin, Distaquaine V, Eskacillin V, Fenacillin, Fenoxicillin, Fenoxypen, Meropenin, Oracilline, Oral-Penicillin V, Oratren, Oспен, Pen-Oral, Rocilin, Stabicilline, V-Cillin, V-Pen, V-Penicillin.

Феноксиметилпенициллин — антибиотик, получаемый при биосинтезе *Penicillium chrysogenum* в условиях направленной ферментации.

Физико-химические свойства.

Суммарная формула $C_{16}H_{18}O_5N_2S$.

Структурная формула $R-CH_2-O- < \text{---} >$

Молекулярный вес 350,4.

Препарат выпускают в виде устойчивой свободной кислоты, имеющей вид белых кристаллов различной формы, плавящихся с разложением при температуре 118—120°. Плохо растворим в воде (0,6—0,9 мг/мл), хорошо— в этаноле, ацетоне, бутилацетате и хлороформе. Образует соли с неорганическими катионами (натрий, калий), а также с новоканном и N,N'-дибензилэтилендиамином. Новоканновая соль феноксиметилпенициллина в отличие от соответствующей соли бензилпенициллина хорошо растворима в воде. N,N'-дибензилэтилендиаминовая соль, как и соответствующая соль бензилпенициллина, плохо растворима в воде. Натриевая и калиевая соли феноксиметилпенициллина хорошо растворимы в воде (750 мг/мл).

Феноксиметилпенициллин не разрушается кислотой желудочного сока, при pH 1,0—5,0 сохраняет более половины своей активности в течение 5—33 часов (бензилпенициллин в тех же условиях — лишь от 4 до 30 минут). В щелочной среде (pH 9,0—11,0) инактивируется быстрее бензилпенициллина. Легко разрушается при действии окислителей и специфического фермента пенициллиназы. Устойчив к воздействию солнечного света.

Одна ЕД препарата соответствует специфической активности 0,590 мкг химически чистой кристаллической феноксиметилпенициллиновой кислоты. Товарные препараты антибиотика должны содержать не менее 1600 ЕД/мг. Теоретическая активность феноксиметилпенициллина 1695 ЕД/мг.

Хранят препараты феноксиметилпенициллина в сухом помещении при комнатной температуре.

Лекарственные формы, показания и методы применения. Показания к применению феноксиметилпенициллина те же, что и для бензилпенициллина. Препарат эффективен при лечении инфекций, вызываемых чувствительными к пенициллину возбудителями. При тяжелых формах заболеваний лечение рекомендуют начинать с введения бензилпенициллина внутримышечно в течение 1—2 дней, а затем назначать феноксиметилпенициллин внутрь. Феноксиметилпенициллин применяют внутрь в виде таблеток и суспензии.

Феноксиметилпенициллин — таблетки. Таблетки содержат 100 мг или 250 мг (в пересчете на химически чистую феноксиметилпенициллиновую кислоту). Средняя разовая доза для взрослых 250 000 ЕД/мг, суточная — 1,25 г и более. Интервал между введениями в зависимости от применяемой дозы и состояния больного 4—6 часов. Дозы для детей определяются тяжестью инфекции. В необходимых случаях феноксиметилпенициллин назначают в тех же дозах, что и взрослым. При менее тяжелых заболеваниях детям дают $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ дозы взрослых. Препарат рекомендуют применять за $\frac{1}{2}$ —1 час до еды и запивать водой (табл. 21).

Противопоказания к применению феноксиметилпенициллина распространяются на больных с повышенной чувствительностью к пенициллину. Феноксиметилпенициллин может вызывать раздражения слизистой оболочки полости рта (стоматиты, глосситы, фарингиты) и желудочно-кишечного тракта (тошнота, понос, реже рвота).

Ф о р м а в ы п у с к а. Феноксиметилпенициллин выпускают в таблетках по 100 и 250 мг.

Феноксиметилпенициллин — гранулы для приготовления суспензии. Представляют собой гранулы розового цвета, сладкого вкуса с запахом малины. Действующим началом препарата является феноксиметилпенициллин.

Дозы феноксиметилпенициллина при интервале между введениями 4—6 часов

Возраст	Суточная доза, мг	Суточная доза, мг/кг
Взрослые и дети старше 8 лет	10 000—2 000 и более	
Дети от 2 до 8 лет	400—600	30—50
Дети до 2 лет	100—300	20—30

Суспензию феноксиметилпенициллина применяют в основном у детей для лечения заболеваний, вызванных чувствительными к пенициллину микроорганизмами: пневмоний средней тяжести, катаров верхних дыхательных путей, ангины, обострений хронического тонзиллита, скарлатины и т. д. Препарат применяют с профилактической целью при вспышках скарлатины и ангины, после тонзиллэктомий, для профилактики ревматических атак.

Суспензию феноксиметилпенициллина применяют внутрь. Перед употреблением во флакон, содержащий 2 г феноксиметилпенициллина, добавляют кипяченую охлажденную воду до объема 100 мл (до метки на флаконе). При содержании во флаконе 1 г антибиотика воду добавляют до объема 50 мл, а при 500 мг — до объема 25 мл. Затем содержимое флакона перемешивают встряхиванием для получения однородной суспензии. В 1 мл полученной суспензии содержится 20 мг феноксиметилпенициллина. Дозируют суспензию специальной или чайной ложкой (в 5 мл содержится 100 ЕД) или пипеткой емкостью 1 мл (20 мг).

Суточную дозу дают в 4—6 приемов (табл. 22). Продолжительность лечения зависит от характера заболевания и переносимости препарата. Перед употреблением суспензию следует тщательно взбалтывать. Суспензию феноксиметилпенициллина применяют с осторожностью у детей с экссудативным диатезом. Ограничением к применению суспензии является индивидуальная повышенная чувствительность больного к пенициллину.

Форма выпуска. Гранулы для приготовления суспензии феноксиметилпенициллина выпускают в плотно закрывающихся фла-

Дозы (в мг) суспензии феноксиметилпенициллина для детей

До 2 лет	От 2 до 8 лет		Старше 8 лет	
	разовая	суточная	разовая	суточная
20—30 мг на 1 кг веса в сутки	100 (5 мл суспензии)	400—600	200—300 (10—15 мл суспензии)	1 000—2 000 и более

конах по 2, 1 г и 500 мг. На флаконах горизонтальной полосой обозначены объемы — 100, 50 и 25 мл. К флаконам, содержащим 2 и 1 г антибиотика, прилагается пластмассовая ложечка емкостью 5 мл, к флакону с содержанием 500 мг — пипетка емкостью 1 мл. Препарат хранят в сухом помещении при комнатной температуре. Срок хранения готовой водной суспензии — не более 10 дней при 4°.

Побочное действие пенициллинов

В современной терапии бактериальных инфекций пенициллины продолжают занимать одно из первых мест. Среди антибактериальных препаратов нет другого антибиотика, сочетающего низкую токсичность с исключительно высокой эффективностью. Однако пенициллины в ряде случаев могут вызывать побочные реакции.

Наиболее частым осложнением пенициллинотерапии являются аллергические реакции (в среднем у 1—10% больных). В зависимости от степени чувствительности больного аллергические реакции проявляются в виде крапивницы, эритематозных высыпаний, отеков губ, носа, век, конъюнктивита, ринита. Реже наблюдаются повышение температуры, опухание лимфатических узлов, отеки и боли в области суставов. Очень тяжелым, хотя и редким (один случай на 1 млн. больных), осложнением пенициллинотерапии являются реакции типа анафилактического шока, нередко заканчивающиеся смертью. Эти осложнения чаще встречаются у больных, ранее уже лечившихся пенициллином, у которых реакции аллергического типа отмечались и прежде. У большинства из них кожные реакции на пенициллин резко положительные. Обычно анафилактический шок развивается очень быстро, в течение первых 20 минут после введения антибиотика.

Аллергические реакции появляются чаще всего через 7—14 дней после начала применения пенициллина и по своему течению напоминают сывороточную болезнь (сыпь, лихорадочное состояние, боли в суставах). Иногда эритематозно-везикулезные высыпания появляются уже после 1—2 дней лечения пенициллином. Аллергические реакции могут возникнуть при любом способе введения пенициллина. Чаще всего они развиваются при местном его применении (в виде капель, мазей, примочек, аэрозолей). Сравнительно редко осложнения этого типа наблюдаются при приеме пенициллина внутрь. Из препаратов пенициллина наиболее часто осложнения вызывают эфциллин и дюрантные препараты, в частности бензатинпенициллин (бициллин), поддерживающие длительную циркуляцию антибиотика в организме. Предполагают, что развитие аллергических реакций не связано с прямым фармакологическим действием пенициллина. Они возникают в результате освобождения из тканей организма биологически активных веществ (типа гистамина, гепарина, серотонина и др.), оказывающих определенное воздействие на эфферентные аппараты нервной системы, гладкую мускулатуру сосудов, бронхов и других органов, на свертываемость крови, на факторы, обуславливающие повышение проницаемости тканей и определяющие клинику аллергических реакций.

Пенициллин в обычных условиях является гаптеном. При повторном поступлении антигена в организм образуется комплекс антиген — антитело, появление которого в тканях сопровождается цитотоксическим действием на клеточные элементы. Конечным ре-

результатом этой реакции являются дезинтеграция клеток и освобождение биологически активных веществ.

В развитии аллергических реакций имеют значение частота и продолжительность применения пенициллина, а также индивидуальная предрасположенность к аллергическим состояниям. Вместе с тем повышенная чувствительность к антибиотику обнаруживается у лиц, никогда с ним не соприкасавшихся. Это, по-видимому, является результатом групповой сенсibilизации, т. е. сенсibilизации организма к другим близким антигенам. Сенсibilизация к пенициллину, определяемая при помощи кожных тестов, выявляется у 2,2—5,5% здоровых людей, никогда не лечившихся этим препаратом. Среди больных, ранее получавших пенициллин, она наблюдается в 10% случаев, а у больных, страдающих аллергическими заболеваниями, — в 55%. Аллергические реакции на пенициллин часто возникают у больных с грибковыми заболеваниями. Сенсibilизация организма в этих случаях обусловлена выделением возбудителем заболевания веществ, антигенная структура которых родственна структуре пенициллина. По литературным данным, среди больных с дерматомикозами, кожными высыпаниями на введение пенициллина реагирует до 25%, в то время как у людей со здоровой кожей подобные реакции развиваются в 6% случаев.

Тяжелые формы аллергических реакций (вплоть до анафилактического шока) вследствие профессиональной сенсibilизации к пенициллину наблюдаются у рабочих заводов антибиотиков и у медицинского персонала, длительно соприкасающегося с пенициллином.

В ряде случаев лечение «ударными» дозами пенициллина (например, при сифилисе) сопровождается тяжелой реакцией: резким падением артериального давления, тахикардией, снижением или повышением температуры. Подобные явления — типа реакции Яриш-Герксгеймера (см.) развиваются в результате быстрого освобождения большого количества бактериальных продуктов и интоксикации организма.

Помимо аллергических реакций, описаны другие осложнения, обусловленные прямым токсическим действием пенициллина на различные органы и ткани. Побочные явления, связанные с токсическим действием пенициллина, условно делят на три группы (по Х. Х. Планельсу):

- 1) местное токсическое действие на слизистые оболочки, мышечную ткань, центральную нервную систему;
- 2) резорбтивное токсическое действие на различные органы (сердце, почки, эндокринные железы);
- 3) изменение свертываемости крови.

В результате продолжительного местного действия больших концентраций пенициллина (чаще всего феноксиметилпенициллина) довольно часто наблюдаются глосситы, стоматиты, везикулярные хейлиты. При внутримышечных инъекциях пенициллина возможно развитие местных реакций в виде инфильтратов, абсцессов, свищей, невритов периферических нервов. При гистологическом исследовании тканей в этих случаях обнаруживается хроническое грануляционное воспаление типа олеогранулемы с некрозом тканей на месте введения пенициллина. Из препаратов пенициллина особенно сильным раздражающим действием обладает бициллин, который вызывает те же местные реакции, что и другие соли бензилпенициллина.

Учитывая возможность нейротоксического действия, особую осторожность следует соблюдать при интралиомбальном введении пе-

пенициллина. Наиболее характерные проявления токсического действия пенициллина при введении в спинномозговой канал — рвота, повышение рефлексов, ригидность затылочных мышц и судороги. В редких случаях развиваются тяжелые эпилептиформные припадки, заканчивающиеся смертью. Имеются сообщения о развитии параличей и психосенсорных расстройств при субарахноидальном введении пенициллина — «пенициллин-энцефалозов» при повторных инъекциях препарата. Эти осложнения обусловлены токсическим действием антибиотика на мозговую ткань (в настоящее время считается доказанным, что нейротоксическое действие пенициллина не связано с наличием в нем примесей или с недостаточной степенью очистки антибиотика). При прямой аппликации 5000 ЕД пенициллина на кору затылочной доли мозга человека не обнаруживалось клинических нарушений, однако доза 20 000 ЕД вызывала уже заметные изменения энцефалограммы. Для предупреждения судорожных припадков при субокципитальных или интралюмбальных инъекциях рекомендуется вводить не более 10 000 ЕД пенициллина и прекращать лечение сразу после того, как спинномозговая жидкость станет прозрачной.

К другим проявлениям токсических свойств пенициллина следует отнести его действие на сердечную мышцу. Имеются указания на возможность развития или нарастания декомпенсации под влиянием пенициллинотерапии, появления болей в области сердца и сердцебиений. Эти явления в ряде случаев сопровождаются электрокардиографическими изменениями (смещение интервала $S-T$ вверх или вниз от изоэлектрической линии, изменение зубца T , снижение вольтажа зубца R), особенно при длительном введении массивных доз антибиотика.

Другие токсические реакции, возникающие при лечении пенициллином (действие на выделительную функцию почек, эндокринные железы), являются исключительной редкостью и практического значения не имеют.

До сих пор остается спорным вопрос о влиянии пенициллина на свертываемость крови. Долгое время, особенно в первые годы после начала применения антибиотика, существовало мнение, что пенициллин в больших дозах вызывает повышение свертываемости крови, способствуя образованию тромбов. Однако в последнее время появились клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что существенного влияния на свертываемость крови пенициллинотерапия не оказывает. Необходимо учитывать, что антибиотик может вызывать геморрагические диатезы, протекающие без тромбоцитопении, без изменений протромбинового времени и времени кровотечения. Эти геморрагические диатезы имеют аллергическую природу, а склонность к кровоизлияниям связана с повышенной проницаемостью сосудистой стенки и не является, следовательно, результатом прямого действия пенициллина на систему свертывания крови.

Б. ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Бензилпенициллин, получаемый биосинтетическим путем, и многочисленные препараты, созданные на его основе, продолжают оставаться наиболее эффективными и широко применяемыми антибиотиками. Бактерицидный тип механизма действия, высокая активность

в организме больного в сочетании с низким уровнем токсичности позволяют рассматривать бензилпенициллин как один из идеальных химиотерапевтических препаратов. Однако определенные особенности химического строения бензилпенициллина ограничивают его терапевтические возможности. Входящее в молекулу антибиотика β -лактамное кольцо может легко разрушаться с полной потерей антимикробной активности. Разрыв β -лактамного кольца молекулы пенициллина происходит под влиянием фермента пенициллиназы (β -лактамазы), которая образуется многими штаммами ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Наибольшее практическое значение при этом имеют пенициллиназообразующие стафилококки, которые, по данным, полученным в ряде стран, составляют до 80% всех штаммов среди возбудителей инфекционных процессов.

Широкое распространение устойчивых к пенициллину микроорганизмов вызвало необходимость создания новых резервных химиотерапевтических веществ. Такими препаратами являются получаемые биосинтетическим путем макролиды (эритромицин, олеандомицин), ванкомицин, фузидин, линкомицин и др., рассматриваемые в соответствующих разделах данного справочника.

Другой группой эффективных препаратов резерва являются так называемые полусинтетические («новые») пенициллины. Их создание стало возможным благодаря выделению в 1957 г. так называемого «ядра» пенициллина, 6-аминопенициллановой кислоты (6-АПК), которая послужила основой для синтеза множества пенициллинов, обладающих новыми ценными для медицинской практики свойствами. Полусинтетические пенициллины сохраняют основные преимущества бензилпенициллина (бактерицидность, низкий уровень токсичности) и вместе с тем приобретают новые дополнительные свойства.

Схематично основные группы полусинтетических пенициллинов можно представить следующим образом.

1. Кислотоустойчивые препараты, инактивируемые пенициллиназой (фенетициллин, пропициллин, фенбенициллин).

2. Пенициллиназоустойчивые препараты:

а) некислотоустойчивые (метициллин);

б) кислотоустойчивые (препараты изоксазолиновой группы — оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин и др.).

3. Препараты широкого спектра действия (ампициллин, карбенициллин и др.).

В первую группу входят полусинтетические пенициллины, обладающие, подобно феноксиметилпенициллину, кислотоустойчивостью, это — фенетициллин, пропициллин и фенбенициллин. Данные полусинтетические препараты для перорального введения характеризуются тем же антибактериальным спектром, что и бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин; они неактивны в отношении микроорганизмов, образующих пенициллиназу. Область применения полусинтетических пенициллинов этой группы ограничена, и практически преимуществ перед феноксиметилпенициллином они не имеют.

Принципиально новыми свойствами обладают полусинтетические пенициллины второй группы. Эти препараты устойчивы к пенициллиназе и являются высокоэффективными при инфекциях, вызванных стафилококками, образующими пенициллиназу. Из препаратов данной группы метициллин устойчив к пенициллиназе, но разрушается в кислой среде и не может применяться внутрь. Этот недоста-

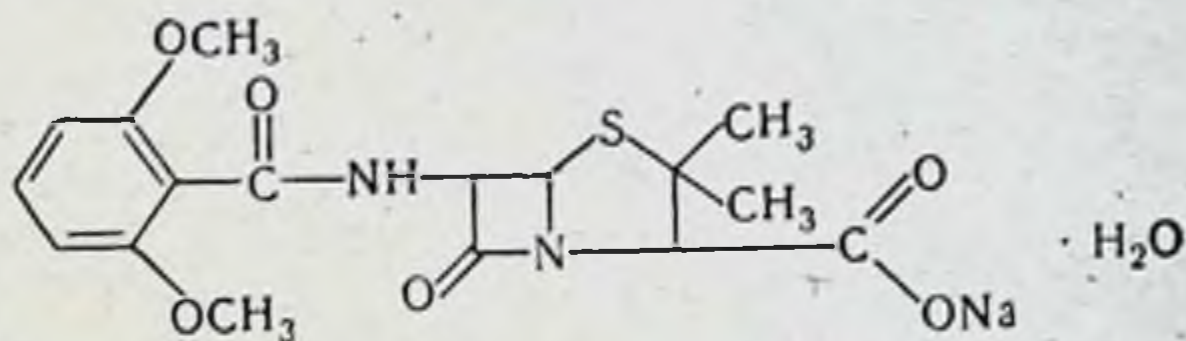
ток отсутствует у препаратов изоксазолиновой группы, в частности у оксациллина. Оксациллин устойчив к действию кислоты желудочного сока и обладает высокой активностью в отношении пенициллиназообразующих стафилококков.

Наиболее важным представителем третьей группы полусинтетических пенициллинов является ампициллин, который обладает уникальными свойствами — активностью в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов при сохранении бактерицидного типа антимикробного действия и низкой токсичности, свойственных бензилпенициллину.

Ниже дана характеристика основных полусинтетических пенициллинов.

МЕТИЦИЛЛИН

Синонимы: Celbenin, Cinopenil, Dimocillin, Estaficillina, Flabeline, Leucopenin, Penistafil, Penstafio, Staphicillin.



Полусинтетический пенициллин; получен в 1960 г.

Физико-химические свойства.

6-(2,6-диметоксибензоил)-аминопенициллановая кислота.

Суммарная формула $C_{17}H_{19}N_2NaO_6S \cdot H_2O$.

Молекулярный вес 420,4.

Белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Водный раствор соломенно-желтого цвета, прозрачный, нейтральной реакции.

Теоретическая активность метициллина натриевой соли моногидрата 905 мкг/мг (ЕД/мг).

Стерильный сухой порошок при нагревании до 110° сохраняет активность в течение 3 часов. При нагревании до 150° разрушается. Нейтральные незабуференные растворы метициллина теряют около 20% активности за 7 дней при 5° и за 2 дня при 23° . При рН 2,0 в течение 20 минут инактивируется 50% препарата. Ввиду неустойчивости в кислой среде не может применяться внутрь.

Антимикробное действие. Метициллин устойчив к действию пенициллиназы, что определяет его эффективность в отношении устойчивых к пенициллину микроорганизмов, в особенности стафилококков. Препарат обладает выраженным антимикробным действием на штаммы, образующие и не образующие пенициллиназу.

Метициллин в значительно меньшей степени связывается с белками сыворотки крови человека, чем бензилпенициллин, а также другие полусинтетические пенициллины. В присутствии 40% сыворотки крови человека активность антибиотика практически не снижается.

Метициллин в концентрации 1,25—2,5 мкг/мл в одинаковой степени действует на чувствительные и устойчивые к пенициллину штаммы стафилококков. Метициллин менее активен, чем бензилпенициллин

в отношении стрептококков и пневмококков, однако он действует на эти микроорганизмы в концентрациях, достигаемых в сыворотке крови. Метициллин подавляет рост β -гемолитических стрептококков в концентрации 0,05—0,5 мкг/мл и зеленого стрептококка в концентрации 0,12—0,6 мкг/мл, на *Str. faecalis* не действует.

Метициллин обладает бактерицидным действием в концентрации, несколько превышающей МПК. Активность метициллина в отношении устойчивых стафилококков почти не уменьшается при увеличении микробной нагрузки, в то время как активность бензилпенициллина в тех же условиях снижается в тысячи раз.

Устойчивые к метициллину штаммы стафилококка встречаются относительно редко. Метициллин активен в отношении стафилококков, устойчивых к стрептомицину, тетрациклину, левомецетину, макролидам и другим антибиотикам.

В табл. 23 представлен антимикробный спектр метициллина.

Т а б л и ц а 23

Антимикробный спектр метициллина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительный к бензилпенициллину)	1,25—2,5	<i>Neisseria meningitidis</i>	0,12—1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (устойчивый к бензилпенициллину)	0,2—6,2	» <i>gonorrhoeae</i>	0,06—12,5
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,01—0,5	<i>Haemophilus influenzae</i>	0,8—25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,03—0,5	<i>Escherichia coli</i>	250
<i>Streptococcus viridans</i>	0,05—6 и более	<i>Proteus vulgaris</i>	250
<i>Streptococcus faecalis</i>	50 и более	<i>Salmonella typhi</i>	250
<i>Corynebacterium</i>	0,12—0,6	» <i>typhimurium</i>	125
<i>Sarcina lutea</i>	0,025—0,25	<i>Shigella sp.</i>	250
		<i>Aerobacter aerogenes</i>	250
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250

В с а с ы в а н и е, р а с п р е д е л е н и е, в ы в е д е н и е. При внутримышечном введении 1 г метициллина терапевтическая концентрация в крови обеспечивается в течение 3—4 часов (табл. 24). При внутривенном введении максимальная концентрация достигается через 5—30 минут и резко падает ко 2-му часу. У детей раннего возраста при введении 25—35 мг на 1 кг веса достигаются концентрации метициллина, обнаруживаемые у взрослых при назначении препарата в дозе 50 мг/кг.

У здоровых метициллин не проникает в ликвор. При менингитах в спинномозговой жидкости обнаруживается до 10% концентрации антибиотика в сыворотке крови. Метициллин проникает в плевральную полость, перикард, обнаруживается в асцитической жидкости.

Концентрация метициллина в сыворотке крови после внутримышечного введения

Доза метициллина, г	Концентрация (мкг/мл) после введения через						
	1/2 часа	1 час	2 часа	3 часа	4 часа	6 часов	8 часов
0,5	9—12	7—9	2,5—4	0,3—0,6	Следы	0	0
1,0	16	10—14	7—8	6	1—1,5	Следы	0
2,0	25	26	8,5—9,5	6—8	3,5—6,5	0,3—3	0,4—1,5

В течение 12 часов 60—75% введенного метициллина выделяется в неизменном виде с мочой. После внутримышечного введения 1 г метициллина в течение первых 4 часов в моче выявляется около 2000 мкг/мл препарата, через 8—16 часов — около 20 мкг/мл. Метициллин выделяется с желчью, где концентрация препарата составляет 20—50% от достигаемой в сыворотке крови.

Показания и методы применения. Показаниями к применению метициллина служат:

- 1) инфекции, вызванные пенициллиназообразующими, а также устойчивыми к другим антибиотикам штаммами стафилококков;
- 2) тяжелые инфекции стафилококковой этиологии до определения чувствительности возбудителей к препаратам (в этом случае целесообразно сочетание метициллина и бензилпенициллина);
- 3) внутрибольничные инфекции, вызванные устойчивыми стафилококками или при подозрении на данную этиологию.

Метициллин не назначают при инфекциях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину возбудителями, а также при общих противопоказаниях к пенициллинотерапии (аллергические реакции в анамнезе при применении препаратов пенициллина).

В настоящее время накоплен большой опыт клинического применения метициллина. При гнойных инфекциях стафилококковой природы метициллин показал высокую эффективность. При септицемиях благодаря применению метициллина значительно снизилась летальность больных. Метициллин с успехом применяется при лечении остеомиелита в средней суточной дозе 4—8 г внутримышечно. Имеются данные о хороших результатах лечения бактериальных эндокардитов, заболеваний дыхательных путей и легких, вызванных устойчивыми к пенициллину стафилококками (пневмония, эмпиема, абсцесс легкого, острый бронхит и др.).

При раневых инфекциях, вызванных стафилококком (инфицированных ожогах, инфекциях кожи и тканей), метициллин также дает хорошие результаты.

Метициллин применяют главным образом внутримышечно. Внутривенно его вводят реже из-за нестойкости препарата в растворах и возможности тромбофлебита. Для внутривенного вливания препарат растворяют в стерильной бидистиллированной воде. В растворах глюкозы и физиологическом растворе при рН порядка 4,0—5,0 мети-

циллин инактивируется и выпадает в осадок. При внутривенном введении 1 г метициллина необходимо растворить в 20—50 мл растворителя и вводить со скоростью не более 10 мл в минуту. При капельном методе взрослым можно ввести в сутки до 6—8 г метициллина, детям — 3—4 г. Длительность капельного введения из одного сосуда для переливания крови не должна превышать 48 часов, после чего надо менять систему и заново готовить раствор.

Метициллин вводят взрослым в полость плевры в дозе 0,5—1 г в 5—10 мл стерильной бидистиллированной воды; для детей доза не должна превышать 100 мг метициллина в 5—10 мл растворителя. Для внутрисуставных введений 0,5—1 г метициллина растворяют в 5 мл стерильной бидистиллированной воды.

Допускается введение метициллина в спинномозговой канал взрослым в дозе 10 мг в сутки, детям 3—5 мг в сутки. Препарат растворяют в 5—10 мл стерильной бидистиллированной воды или в таком же объеме ликвора.

Метициллин можно применять в виде аэрозолей, а также местно в свежеприготовленных растворах.

Внутримышечно вводят от 4 до 8 г метициллина в сутки. Эту дозу делят на равные части, которые вводят каждые 4—6 часов. Максимальная суточная доза 12 г.

Детям раннего возраста (вес до 5 кг) препарат назначают в дозе 100—150 мг/кг в сутки (суточная доза до 500 мг). Суточную дозу делят на 4 введения. Раствор для инъекции готовят перед употреблением. 1 г метициллина растворяют в 1,5 мл бидистиллированной воды или 0,5—1—2% раствора новокаина и вводят глубоко в мышцу медленно (возможна болезненность).

Метициллин не рекомендуется вводить в одном шприце с другими антибиотиками (в особенности с канамицином и стрептомицином) ввиду возможности инактивации.

Ф о р м а в ы п у с к а. Метициллин выпускают в герметически закрытых флаконах, содержащих 1 г стерильного порошка для инъекций.

Побочные явления. При внутримышечном введении может наблюдаться болезненность, при внутривенном — тромбофлебиты. Еще не накопилось достаточных данных о частоте аллергических реакций при введении метициллина. По сведениям врачей США, такие реакции наблюдаются у 3% больных.

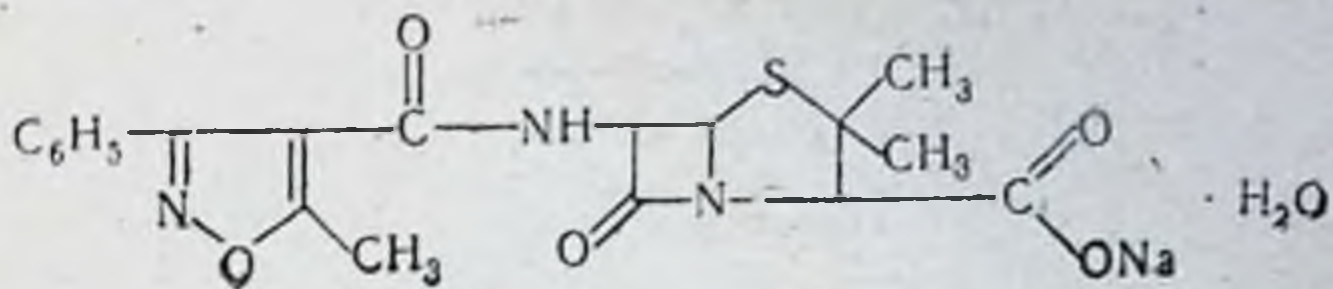
Имеются наблюдения, что больные с анафилактическим шоком в анамнезе на введение бензилпенициллина без каких-либо реакций переносят метициллин. Следует иметь в виду, что в случае аллергии к метициллину применение пенициллиназы не будет давать эффекта. По некоторым данным, метициллин может оказывать при длительном введении влияние на кроветворение (нейтрофилопения) и почки.

ОКСАЦИЛЛИН

Синонимы: Prostaphilin, Resistopen, Micropenin, Stapenog, Cryptocillin. 6-(5-Метил-3-фенил-4-изоксазолил) аминопенициллановая кислота.

Препарат изоксазолиловой группы. К данной группе относятся полусинтетические пенициллины — оксациллин, клоксациллин и диклоксациллин, кислотоустойчивые, стабильные к действию пенициллиназы.

Оксациллин синтезирован в 1962 г.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{12}H_{81}N_3NaO_5S \cdot H_2O$.

Молекулярный вес 441,4.

Белый аморфный порошок малогигроскопичный, легко растворимый в воде и спирте, устойчивый к действию света, термостабильный, устойчив в слабокислой среде, разрушается под действием щелочей. Водный раствор препарата стабилен при 24° в течение 24 часов, при 4° — в течение 7 дней. Не инактивируется пенициллиназой. Теоретическая активность натриевой соли моногидрата оксациллина 909 ЕД/мг (мкг/мг).

Антимикробное действие. Оксациллин и другие антибиотики этой группы активны как в отношении образующих, так и не образующих пенициллиназу стафилококков. Как правило, изоксазолиновые пенициллины более активны в отношении большинства штаммов стафилококков, чем метициллин. По данным ряда авторов, около 95—97% штаммов стафилококков чувствительны к 0,05—0,25—0,5 мкг/мл оксациллина. Рост отдельных штаммов подавляется при концентрации антибиотика 1,25 мкг/мл. МИК в отношении β -гемолитических, стрептококков колеблется в пределах 0,01—0,4 мкг/мл пневмококков — от 0,02 до 0,5 мкг/мл. Зеленящие стрептококки чувствительны к концентрациям порядка 0,1 мкг/мл.

Пенициллины изоксазолиновой группы связываются сывороткой крови в большей степени, чем метициллин. Бактерицидный эффект у оксациллина более выражен, чем у метициллина. Устойчивость микроорганизмов к изоксазолиновым пенициллинам образуется медленно, по пенициллиновому типу. Естественно, устойчивые к метициллину штаммы обладают устойчивостью и к оксациллину, однако в меньшей степени. Анализ чувствительности стафилококков к различным пенициллинам показывает, что бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин обладают в 10—100 раз большей активностью в отношении чувствительных стафилококков, чем полусинтетические пенициллины. В то же время по относительной активности полусинтетические пенициллины в 50—250 раз превосходят бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин в отношении пенициллиназообразующих стафилококков (табл. 25, 26).

Препараты изоксазолиновой группы различаются между собой по некоторым свойствам. В частности, диклоксациллин более кислотоустойчив, чем клоксациллин и оксациллин. Имеются сообщения о различной степени чувствительности некоторых штаммов резистентных стафилококков к каждому из трех препаратов. Максимальная концентрация диклоксациллина в сыворотке крови отмечается в более поздние сроки, чем оксациллина и клоксациллина. В отличие от метициллина изоксазолиновые пенициллины одинаково эффективны как при парентеральном, так и при пероральном введении.

Всасывание, распределение, выведение. Оксациллин хорошо всасывается как при приеме внутрь, так и при внутримышечном введении (табл. 27).

Сравнительная чувствительность стафилококков к различным пенициллинам

Препарат	Пенициллиназообразующие стафилококки		Чувствительные к бензилпенициллину стафилококки	
	МПК, мкг/мл	относительная активность	МПК, мкг/мл	относительная активность
Бензилпенициллин	Устойчивы (>100)	1	0,03	1
Феноксиметилпенициллин	1,2—3,2	>50	1,2—2	0,01—0,025
Метициллин	0,4—0,9	>250	0,1—0,3	0,1—0,2
Оксациллин				

Антимикробный спектр оксациллина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительный к бензилпенициллину)	0,1—0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (устойчивый к бензилпенициллину)	0,3—0,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,01—0,4
» <i>faecalis</i>	0,2—50 и более
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,02—0,5
<i>Streptococcus viridans</i>	0,02—3,1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,12—3,1
» <i>gonorrhoeae</i>	0,1—5 и более
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,6—40 и более
<i>Salmonellae</i>	Устойчивы
<i>Shigellae</i>	»
<i>Proteus</i>	»
<i>Escherichia coli</i>	»

При приеме внутрь 250 мг оксациллина максимум концентрации определяется через 1—2 часа после введения и быстро уменьшается к 4-му часу. Увеличение дозы до 500 и 1000 мг приводит к соответствующему повышению концентрации препарата, однако продолжительность нахождения его в крови остается прежней. Препарат назначают за 1 час до еды или через 2—4 часа после еды.

Через 1—3 часа после приема внутрь оксациллина обнаруживается в плевральной жидкости в концентрации, достигающей 10%, в синовиальной и асцитической жидкости — 50%, в желчи — 5—8% от обнаруживаемой в сыворотке крови. 23—75% введенного внутрь оксациллина выделяется с мочой, где наблюдается концентрация препа-

Концентрация оксациллина в сыворотке крови

Способ введения	Доза оксациллина, мг	Концентрация (мкг/мл) после введения через				
		1 час	2 часа	3 часа	4 часа	6 часов
Внутрь	250	0,5—2,8	0,35—2,9	0,3	0—0,8	0
	500	0,5—13,2	0,9—6	1,5—2	0—1,2	0
	1 000	5—19	1,3—13	2—5	0,25—4	0—0,27
	4×200		0,28—1,68	0,3	0—0,5	3
Внутримышечно	250	5,6				
	500	1,4—13	0,8—3,6	0,5—1,1	0,4	

рата порядка 600—2500 мкг/мл. При нарушении деятельности почек могут обнаруживаться в 3—12 раз большие концентрации.

При внутримышечном введении препарата в крови достигаются концентрации, вдвое превышающие наблюдаемые при приеме внутрь. Оксациллин не проникает через неповрежденный гемато-энцефалический барьер.

В организме человека до 10% антибиотика подвергается изменению структуры. Продукты метаболизма препарата сохраняют антибактериальную активность.

Показания и методы применения. Установлена перекрестная устойчивость оксациллина и метициллина.

Основным преимуществом оксациллина является высокая эффективность не только при парентеральном применении, но и при приеме внутрь. Показаниями к применению оксациллина служат инфекции, вызванные устойчивыми к бензилпенициллину пенициллиназообразующими стафилококками. Оксациллин применяют при септических процессах, при инфекциях дыхательных путей (пневмония, эмпиема плевры, бронхоэктатическая болезнь), мягких тканей (абсцессы, флегмоны, инфицированные ожоги), послеоперационной раневой инфекции. При заболеваниях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину возбудителями, оксациллин не обладает преимуществами. Следует иметь в виду возможность смешанной инфекции одновременно чувствительными и устойчивыми штаммами. В этих случаях показано применение оксациллина.

В тяжелых случаях, например при сепсисе, возможно внутривенное введение препарата. Для этого используют 1—2 г (до 3 г) оксациллина, разведенного в 100—200 мг стерильного раствора для внутривенных инъекций. Антибиотик вводят в течение 2 часов, введение повторяют через 4—6 часов. Другой метод: 1—2 г оксациллина растворяют в 10—20 мл растворителя и вводят внутривенно в течение 2 минут.

Для внутримышечного введения оксациллина растворяют в стерильной бидистиллированной воде из расчета 100—175 мг/мл и вводят в количестве, обеспечивающем разовую дозу 250—500 мг каждые 4—6 часов (табл. 28).

В тяжелых случаях оксациллин назначают в высоких суточных дозах (9—12 г). Начинают лечение с парентерального введения, а

Дозы оксациллина

	Пероральное введение			Внутримышечное введение, суточная доза
	суточная доза	разовая доза	интервал между введением, часы	
Взрослые и дети старше 6 лет	3—8 г	250—1 000 г	4—6	2—4 г и более
Дети до 6 лет	2 г	500 г	6	2 г (4 × 500 мг)
» » 2 »	1 »	250 »	6	1 г (4 × 250 мг)
» » 3 месяцев	200 мг/кг	50 мг/кг	6	60—80 мг/кг (4 × 20 мг/кг)
Новорожденные (нормального веса)	900—150 мг/кг	30—50 мг/кг	8	40 мг/кг (2 × 20 мг/кг)
Недоношенные новорожденные (вес менее 2500 г)				20 мг/кг (2 × 10 мг/кг)

затем вводят препарат внутрь. Возможно интраомбальное введение оксациллина в дозе 10 мг.

Форма выпуска. Оксациллин выпускают в виде таблеток и капсул по 250 и 500 мг и в герметически закрытых флаконах, содержащих по 250 и 500 мг стерильного препарата для инъекций.

Побочные явления. При пероральном и парентеральном введении оксациллина хорошо переносится больными. В месте внутримышечного введения может наблюдаться болезненность, более выраженная, чем при введении метициллина. С другими пенициллинами наблюдается перекрестная аллергия.

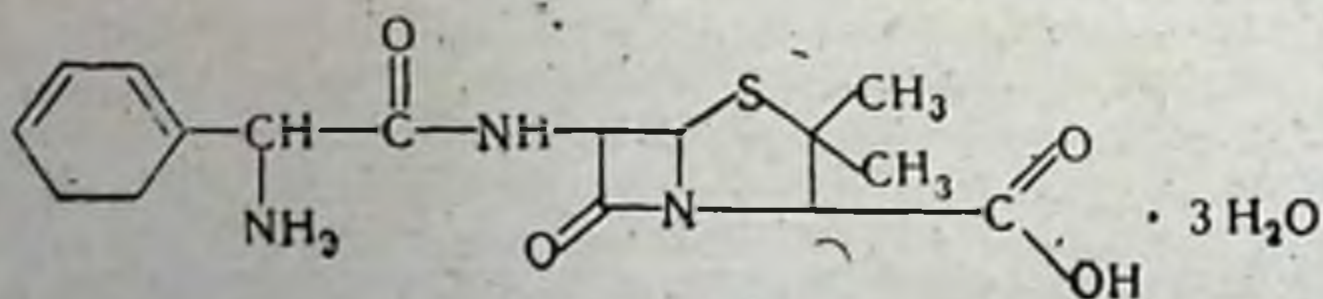
У новорожденных и больных с нарушением функции почек и печени надо следить за дозировкой препарата.

Для того чтобы предупредить возможность селекции устойчивых стафилококков, следует избегать снижения оптимальных лечебных доз.

АМПИЦИЛЛИН

Синонимы: Vinotal, Penbrock, Penbritin, Doctacillin, Polycillin, BRL-1341, Bayer-5427, Pentrexyl, Amplital, семициллин.

Полусинтетический пенициллин, получен в 1961 г.



Физико-химические свойства
6-(α -аминофенил-ацетил) аминопенициллановая кислота, α -аминобензилпенициллин.

Суммарная формула $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$.

Молекулярный вес 349,42.

Активность 1703 ЕД/мг.

Белые кристаллы, растворимые в воде (2,8 г в 100 мл при 20°). Растворимость увеличивается при изменении значения рН. При рН 7,0 (24°) растворяется 100 мг/мл, при рН 4,0—до 23 мг/мл. Ампициллин не растворим в спирте, хлороформе, эфире, ацетоне, жирах. Значительно устойчивее, чем феноксиметилпенициллин, в кислых растворах. Через 2 часа при рН 2,0 (37°) потеря активности составляет лишь около 5%. В растворе при рН 7,0 (24°) за 7 дней инактивируется около 20% веществ.

Антимикробное действие. Ампициллин активен в отношении тех же групп микроорганизмов, что тетрациклин и левомецетин, но обладает бактерицидным действием. В отношении чувствительных грамотрицательных кокков ампициллин более активен, чем тетрациклин или левомецетин. Ампициллин разрушается пенициллиназой, поэтому не действует на пенициллиназообразующие стафилококки.

Ампициллин более активен, чем бензилпенициллин, тетрациклин и левомецетин, в отношении *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarrhalis* и различных сальмонелл. Обладает сходным с левомецетином и тетрациклинами действием в отношении *Shigella*, *E. coli*, *Proteus*, не действует на *Aerobacter aerogenes*. В отношении некоторых штаммов *Proteus*, *Streptococcus faecalis* и *E. coli* в ряде случаев ампициллин значительно более активен, чем тетрациклин и левомецетин. Обладает бактерицидным действием в концентрациях, лишь несколько превышающих МПК. В незначительной степени связывается белками сыворотки крови. Механизм антимикробного действия ампициллина аналогичен механизму действия других пенициллинов.

Антимикробный спектр в сравнении с другими антибиотиками представлен в табл. 29.

Всасывание, распределение, выведение. Ампициллин стабилен в кислой среде и хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация антибиотика достигается через 2 часа после приема внутрь. Препарат обнаруживается в крови на протяжении 6 часов. При удвоении дозы увеличивается и концентрация препарата в сыворотке крови. Концентрация препарата в крови (табл. 30) значительно превышает достигаемую при введении терапевтических доз тетрациклина.

30% ампициллина выводится с мочой в течение 6 часов, 97% введенного антибиотика обнаруживается в моче на протяжении 8 часов после приема. Концентрация ампициллина в моче значительно превышает наблюдаемую при введении аналогичных доз тетрациклина.

В ликвор ампициллин проникает в минимальных количествах (0,25—0,5% от концентрации в сыворотке крови). В плевральной и синовиальной жидкостях содержание ампициллина составляет 65—80% от концентрации в сыворотке крови.

Показания и методы применения. Ампициллин применяют при лечении инфекций дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мягких тканей и др., вызываемых чувствительными к действию антибиотика микроорганизмами. Препарат неэффективен при инфекциях, обусловленных пенициллиназообразующими штаммами микробов, разрушающих антибиотик, а также *Ps. aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes* и др.

Препарат является эффективным средством лечения инфекций дыхательных путей, особенно хронических бронхитов, возбудите-

Антимикробный спектр ампициллина по сравнению с другими антибиотиками

Микроорганизм	МПК, мкг/мл			
	ампициллин	бензил-пенициллин	тетрациклин	левомицетин
<i>Staphylococcus pyogenes</i> (Oxford)	0,5	0,02	0,25	2,5
<i>Staphylococcus pyogenes</i> (Smith)	0,5	0,02	0,25	2,5
<i>Staphylococcus pyogenes</i> var. aureus	0,05—0,06	0,01—0,02	0,12—0,25	2,5—5,0
<i>Streptococcus pyogenes</i> B	0,01—0,02	0,005-0,06	0,25	2,5
» <i>pyogenes</i> A	0,01—0,02	0,005	0,25	1,25—5,0
» <i>faecalis</i>	1,25—5,0	1,25—12,5	1,25—12,5	2,5—5,0
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,02—0,05	0,05—0,1	0,25	1,25—2,5
<i>Neisseria catarrhalis</i>	0—12	0—0,05	0,6	0,25
» <i>gonorrhoeae</i>	0,25	0,1	0,05	0,25
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,25	0,05	2,5	2,5
<i>Bordetella pertussis</i>	1,0	1,0	1,0	1,0
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,25—0,5	0,5	0,5—1,25	0,5
<i>Alcaligenes faecalis</i>	5,0	5,0	2,5	5,0
<i>Escherichia coli</i>	2,5—5,0	25,0—50,0	2,5—5,0	2,5—5,0
<i>Aerobacter aerogenes</i>	250,0	250,0	1,25	1,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,25	6,25	1,25	2,5
<i>Shigella flexneri</i>	1,25	12,5	1,25	2,5
» <i>sonne</i>	5,0	50,0	5,0	2,5
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0,6	6,25	1,25	2,5
» <i>paratyphi</i> B	1,25	5,0	2,5	5,0
» <i>typhi</i>	0,25	2,5	2,5	2,5
» <i>typhimurium</i>	1,25	6,25	—	5,0
<i>Proteus vulgaris</i>	> 5,0	5,0—25,0	0,6—62,5	1,25—12,5
» <i>mirabilis</i>	1,25	5,0	62,5	12,5
» <i>morganii</i>	62,5	500,0	0,5	6,25
<i>Brucella abortus</i>	0,78	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250,0	500,0	50,0	125,0

лями которых часто являются ассоциации микроорганизмов (например, пневмококк и палочка инфлюэнцы); заболеваний желчных путей (антибиотик в больших концентрациях обнаруживается в желчи); кишечных инфекций (сальмонеллез, дизентерии, энтероколитов). Ампициллин *in vitro* обладает выраженным действием на возбудителя брюшного тифа, однако клинические данные об эффективности антибиотика при лечении брюшного тифа противоречивы. Считают целесообразным применять ампициллин при лечении брюшного тифа в случае неудач при лечении левомицетином. Имеются данные о целесообразности применения ампициллина при лечении

Концентрация ампициллина в сыворотке крови

Способ введения	Доза ампициллина, мг	Концентрация (мкг/мл) после введения через				
		1/2 часа	1 час	2 часа	4 часа	6 часов
<i>Взрослые</i>						
Внутрь	250	0,8	2,2	1,2—1,9	0,5	0,1
	500	0,3—0,8	1,2—2,5	1,8—3,8	0,8	0,2
	750	0,5	4,2	5,0	1,5	0,3
	1 000	0,9	2,9—3,8	4,2—6,8	1,5—2,0	0,4—0,6
	4×500			2,1		0,3
Внутри- мышечно	500	3,45	5,1—5,4	3—4,4	0,8—2	0,25
	1 000	8,45	9,0	5,6—9	1,9—5,6	0,6
<i>Дети</i>						
Внутрь	25 мг/кг		1,5—1,7	1,6—2,1	0,6	0,1—0,2
Внутри- мышечно	25 мг/кг		14,4	13,7	4,1	1,1

брюшнотифозных носителей. Положительные результаты при брюшнотифозном носительстве обусловлены бактерицидным действием антибиотика и высоким уровнем его в желчи (продолжительность курса лечения 3—4 недели и более).

Хорошо поддаются лечению ампициллином инфекции мочевыводящих путей, вызываемые кишечной палочкой, протеем, энтерококками или ассоциацией микроорганизмов. В осложненных случаях после безуспешного лечения другими антибиотиками ампициллин давал выраженный терапевтический эффект. Высокая эффективность ампициллина при заболеваниях мочевыводящих путей связана с тем, что антибиотик выделяется в неизменном виде почками, создавая высокие концентрации в моче, и не обладает нефротоксическим действием.

Ампициллин (в виде свободной кислоты) применяется чаще всего внутрь. Разовая доза для взрослых составляет 0,25—0,5 г, препарат принимают с интервалом 6—8 часов. Суточная доза 3 г. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 10 г и более в сутки. Детям до 12 лет обычно назначают 100—200 мг/кг в сутки, суточная доза для детей до 1 года составляет 50—200 мг/кг, интервал между введениями 6 часов.

Ампициллин в виде натриевой соли применяют внутримышечно и внутривенно. Взрослым препарат вводят по 500 мг через 4—6 часов (суточная доза 2—3 г и более), детям из расчета 25—50 мг/кг, а при тяжелом течении инфекции (сепсис, менингиты) 100—150 мг/кг.

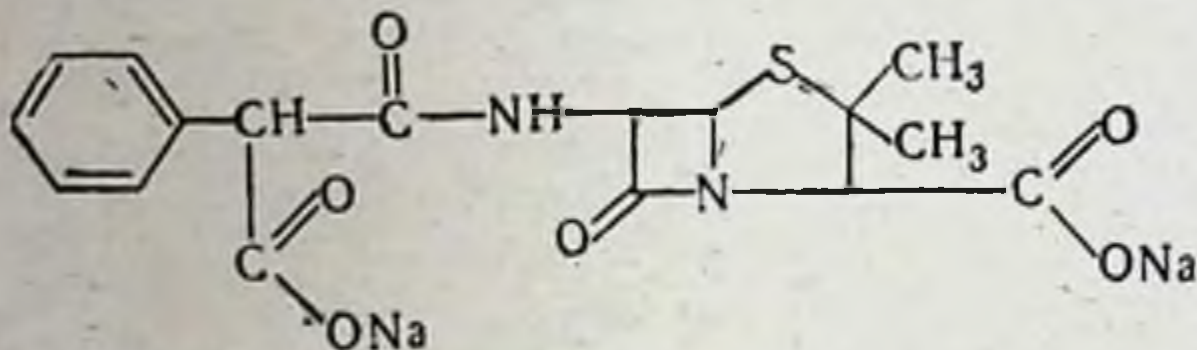
Имеются данные о возможности применения ампициллина эндолумбально (10—40 мг для взрослых, 3—5 мг для детей).

Форма выпуска. Ампициллин выпускают в таблетках или капсулах по 250 мг: стерильного препарата для инъекций (в виде натриевой соли).

Побочные явления. Обычно препарат переносится хорошо, однако при приеме внутрь иногда наблюдаются диспепсические явления (отрыжка, тошнота, рвота). В результате влияния антибиотика на кишечную флору и развивающегося вследствие этого дисбактериоза могут быть метеоризм, понос. Нормализация кишечной флоры обычно наступает через 3—5 дней. Возможны аллергические реакции, связанные с повышенной чувствительностью к пенициллину, которые наблюдаются, однако, редко. Токсические явления при лечении ампициллином не описаны.

КАРБЕНИЦИЛЛИН

Синонимы: Carbenicillin, Pyopen, BRL-2064.



Физико-химические свойства.

Полусинтетический пенициллин — α -карбоксибензилпенициллин.

Динатриевая соль карбенициллина — белый гигроскопический порошок, хорошо растворимый в воде. Умеренно устойчив в кислой среде. Время полураспада в растворах при pH 2,0 и температуре 21° около 140 минут, при 37° — 30 минут. При комнатной температуре раствор 1 г препарата в 2 мл воды в течение 5 дней сохраняет активность.

Антимикробное действие. Карбенициллин обладает широким спектром антимикробного действия (табл. 31). Менее активен в отношении грамположительных микроорганизмов, чем бензилпенициллин и ампициллин. Стафилококковая пенициллиназа разрушает карбенициллин, ввиду чего препарат не влияет на устойчивые к бензилпенициллину стафилококки. Карбенициллин действует на сальмонеллы и возбудителей дизентерии в меньшей степени, чем ампициллин. Наибольшее практическое значение имеет активность карбенициллина в отношении синегнойной палочки, МПК для большинства штаммов этого микроорганизма составляет 50—100 мкг/мл. Карбенициллин активен в отношении всех видов протей (*P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*), устойчивых к ампициллину и другим антибиотикам. Устойчивые к ампициллину штаммы *P. mirabilis* обладают перекрестной устойчивостью с карбенициллином. Антимикробный спектр карбенициллина представлен в табл. 31.

Препарат примерно на 50% связывается белками сыворотки крови (табл. 32).

Антимикробный спектр карбенициллина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Salmonella typhi</i>	5—12,5
<i>Shigella sonnei</i>	5
» <i>flexneri</i>	250
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12,5—250
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,5
<i>Proteus mirabilis</i>	5
» <i>morganii</i>	2,5
» <i>rettgeri</i>	5
» <i>vulgaris</i>	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 p	0,25
<i>Streptococcus</i> β-гемолитический	25
» <i>faecalis</i>	0,5
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	1,25
<i>Bacillus subtilis</i>	0,5
<i>Sarcina lutea</i>	0,25
<i>Clostridia tetani</i>	0,25
» <i>welchii</i>	

Таблица 32

Концентрация карбенициллина в сыворотке крови

Однократная доза	Концентрация (мкг/мл) в сыворотке крови после введения через					
	15 минут	30 минут	1 час	2 часа	4 часа	6 часов
1 г внутримышечно		26,8	29,4	22,2	10,8	3,3
1 г внутримышечно						
1 г пробенецида внутрь		25,7	39,9	48	27,4	19,4
1 г внутривенно	140	120,5	57,5	30	4,1	3

Всасывание, распределение, выведение. Препарат не всасывается при приеме внутрь. Основными методами применения карбенициллина являются внутримышечное и внутривенное введение.

Максимальная концентрация в сыворотке крови при введении 1 г карбенициллина внутримышечно достигается через 1 час после введения (через 30 минут после внутривенного) и резко снижается

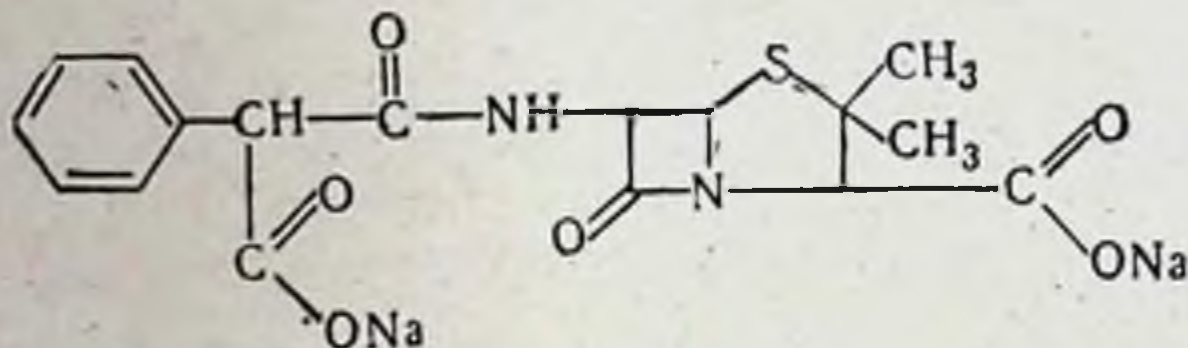
Имеются данные о возможности применения ампициллина эндолюмбально (10—40 мг для взрослых, 3—5 мг для детей).

Форма выпуска. Ампициллин выпускают в таблетках или капсулах по 250 мг: стерильного препарата для инъекций (в виде натриевой соли).

Побочные явления. Обычно препарат переносится хорошо, однако при приеме внутрь иногда наблюдаются диспепсические явления (отрыжка, тошнота, рвота). В результате влияния антибиотика на кишечную флору и развивающегося вследствие этого дисбактериоза могут быть метеоризм, понос. Нормализация кишечной флоры обычно наступает через 3—5 дней. Возможны аллергические реакции, связанные с повышенной чувствительностью к пенициллину, которые наблюдаются, однако, редко. Токсические явления при лечении ампициллином не описаны.

КАРБЕНИЦИЛЛИН

Синонимы: Carbenicillin, Pyopen, BRL-2064.



Физико-химические свойства.

Полусинтетический пенициллин — α -карбоксибензилпенициллин.

Динатриевая соль карбенициллина — белый гигроскопический порошок, хорошо растворимый в воде. Умеренно устойчив в кислой среде. Время полураспада в растворах при pH 2,0 и температуре 21° около 140 минут, при 37° — 30 минут. При комнатной температуре раствор 1 г препарата в 2 мл воды в течение 5 дней сохраняет активность.

Антимикробное действие. Карбенициллин обладает широким спектром антимикробного действия (табл. 31). Менее активен в отношении грамположительных микроорганизмов, чем бензилпенициллин и ампициллин. Стафилококковая пенициллиназа разрушает карбенициллин, ввиду чего препарат не влияет на устойчивые к бензилпенициллину стафилококки. Карбенициллин действует на сальмонеллы и возбудителей дизентерии в меньшей степени, чем ампициллин. Наибольшее практическое значение имеет активность карбенициллина в отношении синегнойной палочки, МПК для большинства штаммов этого микроорганизма составляет 50—100 мкг/мл. Карбенициллин активен в отношении всех видов протей (*P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*), устойчивых к ампициллину и другим антибиотикам. Устойчивые к ампициллину штаммы *P. mirabilis* обладают перекрестной устойчивостью с карбенициллином. Антимикробный спектр карбенициллина представлен в табл. 31.

Препарат примерно на 50% связывается белками сыворотки крови (табл. 32).

Антимикробный спектр карбенициллина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Salmonella typhi</i>	
<i>Shigella sonnei</i>	5—12,5
» <i>flexneri</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,5—250
<i>Proteus mirabilis</i>	2,5
» <i>morganii</i>	5
» <i>rettgeri</i>	2,5
» <i>vulgaris</i>	5
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 p	0,5
<i>Streptococcus</i> β-гемолитический	0,25
» <i>faecalis</i>	25
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,5
<i>Bacillus subtilis</i>	1,25
<i>Sarcina lutea</i>	0,5
<i>Clostridia tetani</i>	0,25
» <i>welchii</i>	0,25

Таблица 32

Концентрация карбенициллина в сыворотке крови

Однократная доза	Концентрация (мкг/мл) в сыворотке крови после введения через					
	15 минут	30 минут	1 час	2 часа	4 часа	6 часов
1 г внутримышечно		26,8	29,4	22,2	10,8	3,3
1 г внутримышечно						
1 г пробенцида внутрь		25,7	39,9	48	27,4	19,4
1 г внутривенно	140	120,5	57,5	30	4,1	3

Всасывание, распределение, выведение. Препарат не всасывается при приеме внутрь. Основными методами применения карбенициллина являются внутримышечное и внутривенное введение.

Максимальная концентрация в сыворотке крови при введении 1 г карбенициллина внутримышечно достигается через 1 час после введения (через 30 минут после внутривенного) и резко снижается

к 6 часам. Одновременный прием внутрь пробенецида (препарата, замедляющего выведение через почки) способствует увеличению концентрации карбенициллина и удлинению сроков его циркуляции в кровяном русле. До 84% карбенициллина после внутримышечного введения в дозе 1 г выделяется с мочой, около 15% с желчью. При этом в моче достигаются концентрации антибиотика порядка 2000—4000 мкг/мл, которые обеспечивают успешное лечение заболеваний мочевых путей. При длительных внутривенных вливаниях карбенициллина достигаются высокие концентрации в сыворотке крови и моче. При однократном внутривенном введении 1 г препарата концентрация в крови составляет более 100 мкг/мл. При нарушении выделительной функции почек наблюдается увеличение концентрации препарата в 4—10 раз.

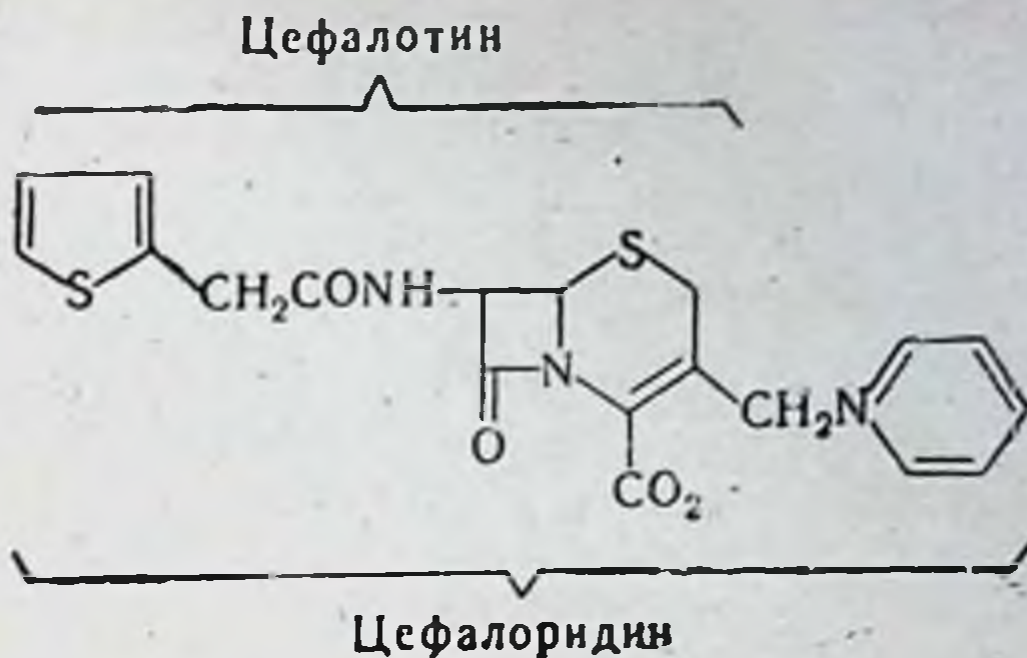
Показания и методы применения. Препарат рекомендуется для лечения заболеваний, вызванных чувствительными возбудителями (синегнойные палочки, протей, кишечные палочки): инфекции мочевых путей, инфицированных ожогов, тяжелых системных инфекций и септицемий, менингитов. Препарат показан также при смешанных инфекциях (хронические инфекции легких, артриты, раневые инфекции).

Для внутримышечного введения 1 г карбенициллина растворяют в 2 мл стерильной воды для инъекций. При внутривенном введении 1 г препарата растворяют в 20 мл стерильной воды для инъекций и медленно вводят в вену. Для внутривенных вливаний карбенициллина в суточной дозе 12—30 г можно добавлять к различным кровезамещающим жидкостям, с которыми он совместим. Разрешается эндолюмбальное введение антибиотика в суточной дозе до 40 мг в сочетании с системным введением. Для лечения острых инфекций мочевых путей у взрослых вводят внутримышечно 1 г карбенициллина 4 раза в сутки; курс лечения 7—10 дней. В тех же дозах препарат применяют с профилактической целью при инфицированных ожогах. Для терапии септических процессов препарат вводят внутривенно капельно в суточной дозе 12—30 г. Суточная доза препарата для детей в зависимости от тяжести процесса составляет 100—300 мг/кг. При менингитах вводят те же дозы внутривенно в сочетании с ежедневным эндолюмбальным введением 40 мг антибиотика.

Побочные явления. Препарат малотоксичен. Как и в случае применения других пенициллинов, следует иметь в виду развитие аллергических реакций. Перед назначением карбенициллина необходимо убедиться в отсутствии аллергии к препаратам пенициллина в анамнезе. Следует соблюдать осторожность у лиц с выраженными аллергическими реакциями. При внутримышечных введениях возможна болезненность в месте инъекции.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

К этой группе относится ряд природных антибиотиков и полусинтетических препаратов, полученных на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК), среди которых наибольшее практическое применение нашли цефалотин (Cephalotin) и цефалоридин (Cephaloridine, Serogin).



Антимикробный спектр полусинтетических цефалоспоринов представлен в табл. 33.

Антибиотики этой группы действуют как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы. Их активность в от-

Таблица 33

Антимикробный спектр полусинтетических цефалоспоринов

Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> :	
чувствительный к пенициллину	0,04—10
устойчивый к пенициллину	0,2—10 и более
» » оксациллину и метициллину	5—16 » »
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,04—1,5
» <i>viridans</i>	0,5—0,4
» <i>faecalis</i>	12,5—25 и более
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,1—0,6
<i>Bacillus anthracis</i>	0,25—0,5
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0,5—1,0
Clostridiae	0,05—1,0
<i>Actinomyces israeli</i>	0,2
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8—25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,5—1,0
» <i>meningitidis</i>	0,1—3,1
<i>Escherichia coli</i>	0,1—25 и более
<i>Aerobacter aerogenes</i>	5,25 » »
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,1—50,0» »
<i>Brucellae</i>	Более 100
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,1—20 и более
» <i>pertussis</i>	1,0—8,0
<i>Proteus mirabilis</i>	6,2—12,5 и более
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 200
Pasteurellae	0,05—75
<i>Salmonella typhi</i>	1,5—8,0
» (другие виды)	5,0—8,0
<i>Shigellae</i>	2,5—10,0

по отношению стафилококков несколько меньше активности бензилпенициллина. Устойчивые к бензилпенициллину пенициллиназообразующие стафилококки в несколько меньшей степени чувствительны к этим препаратам, чем не образующие фермента. Наблюдается перекрестная устойчивость с полусинтетическими пенициллинами — метициллином и оксациллином.

Чувствительность различных штаммов грамотрицательных микроорганизмов сильно колеблется. Устойчивостью к препаратам обладают синегнойная палочка, грибы, простейшие.

Антимикробное действие полусинтетических цефалоспоринов в обычных концентрациях бактериостатическое. При концентрациях в 2—2½ раза больших наблюдается бактерицидный эффект.

Средние концентрации цефалоспоринов в сыворотке крови после внутримышечного введения представлены в табл. 34.

Т а б л и ц а 34

Средние концентрации полусинтетических цефалоспоринов в сыворотке крови после внутримышечного введения

Дозы антибиотиков, мг	Концентрация (мкг/мл) после введения через					
	½ часа	1 час	2 часа	4 часа	6 часов	8 часов
250	5,5	5,6	4,0	1,2	0,6	0,5
500	11	12	6,0	3,5	1,5	0,1
500	5—10	6	1,5—3,5	0—0,5		
1 000	14,5—23	10—15	4,5	0—0,4		

Основными показаниями к применению цефалоспоринов служат заболевания, вызванные чувствительными и устойчивыми к бензилпенициллину микроорганизмами (стафилококками, стрептококками, пневмококками) в случае аллергии к препаратам пенициллина, а также заболевания мочевых путей, обусловленные грамотрицательными бактериями, чувствительными к цефалоспорином.

МАКРОЛИДЫ

К этой группе относятся антибиотики, содержащие в молекуле макроциклическое лактонное кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками (чаще всего аминсахаров).

Макролиды образуются при биосинтезе различными лучистыми грибами. Из многих антибиотиков этой группы наибольшее практическое значение имеют эритромицин, олеандомицин; спирамицин и карбомицин, не обладающие преимуществами, в СССР не выпускаются.

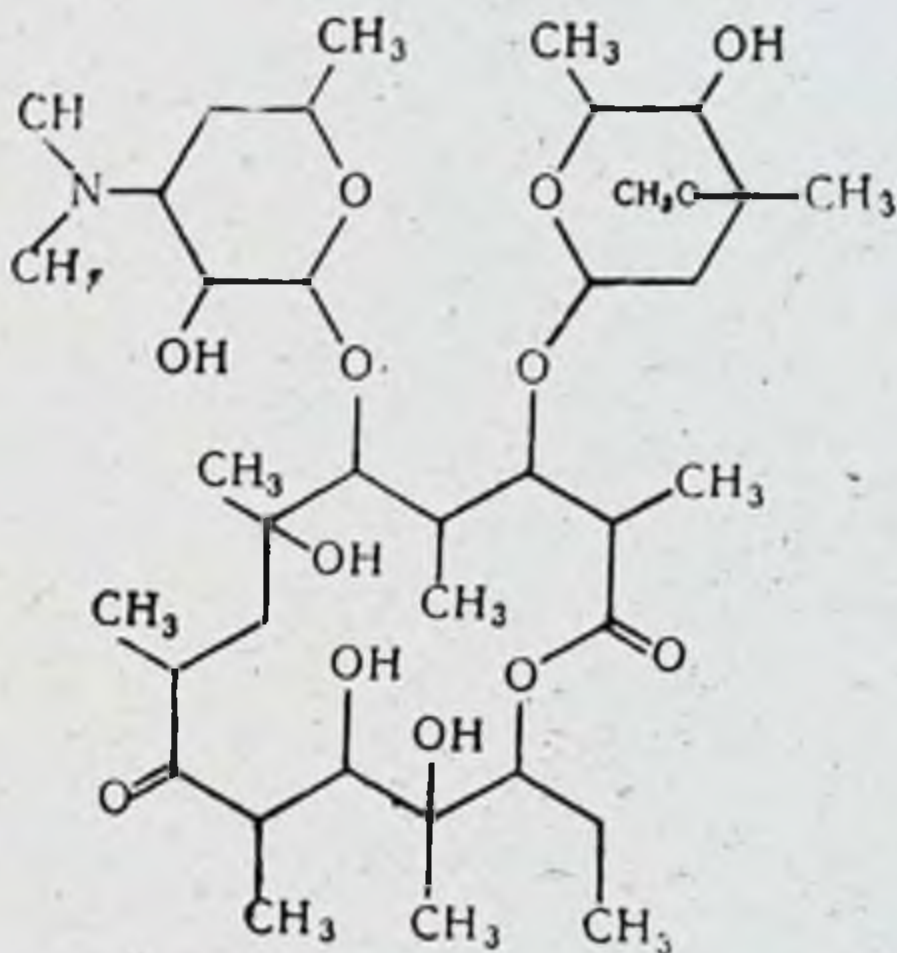
Макролиды обладают близким спектром антимикробного действия, наиболее активны в отношении грамположительных микроорганизмов, некоторых грамотрицательных (*Neisseria*, *Haemophilus*,

B. coli), риккетсий, простейших. Как правило, микроорганизмы проявляют перекрестную устойчивость к различным препаратам этой группы.

Микроорганизмы, особенно стафилококки, устойчивые к пенициллину, стрептомицину, антибиотикам широкого спектра действия (тетрациклины, левомицетин), обычно сохраняют чувствительность к макролидам. В связи с этими свойствами макролиды находят широкое применение в качестве резервных препаратов при заболеваниях, вызванных устойчивыми к другим антибиотикам микроорганизмами.

ЭРИТРОМИЦИН

Синонимы: Erythromycin, Erycin, Erythrocin, Erithromycina, Ilotycin, Pantomicina. Антибиотик образуется при биосинтезе *Str. erythreus*. Впервые получен в 1952 г.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{37}H_{67}O_{13}N$.

Молекулярный вес 733,9.

Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Точка плавления $134-138^{\circ}$. Является слабым основанием, образует соли с минеральными и многими органическими кислотами. Хорошо растворим в воде (1—2 мг/мл). Кристаллический порошок эритромицина стабилен. Стабильность водных стерильных растворов зависит от температуры и pH среды. При температуре 4° сохраняет активность в течение 8 недель, при 37° — 4 суток. Наиболее устойчив при pH 8,0. При pH 6,0 и ниже в течение 1—3 часов происходит быстрая инактивация.

За единицу действия всех препаратов эритромицина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого эритромицина основания. Товарные препараты антибиотика должны содержать не менее 900 ЕД/мг. Теоретическая активность эритромицина основания 1000 ЕД/мл.

Хранят препараты эритромицина в сухом месте при температуре не выше 20° .

Антимикробное действие. Эритромицин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, ряда грамположительных бактерий, бруцелл, риккетсий и крупных вирусов. Слабо или совсем не действует на большинство грамотрицательных бактерий, микобактерий, мелкие и средние вирусы, грибы (табл. 35).

Антимикробный спектр эритромицина

Таблица 35

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,01—20	<i>Clostridium perfringens</i>	0,2—0,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,0125—1,5	<i>Brucella melitensis</i>	0,4—20
<i>Streptococcus faecalis</i>	0,02—6	<i>Haemophilus influenzae</i>	10—100
» <i>viridans</i>	0,02—3	<i>Escherichia coli</i>	100
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,01—0,2	<i>Klebsiellae</i>	100
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,2—0,3	<i>Salmonellae</i>	100
» <i>gonorrhoeae</i>	0,04—5	<i>Shigellae</i>	100
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,004—3		
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0,19—0,9		

Эритромицин обладает преимущественной активностью в отношении кокковых форм микроорганизмов, в том числе штаммов стафилококков, устойчивых к пенициллину, тетрациклинам и стрептомицину. МПК для большинства чувствительных к антибиотику микробов колеблется в пределах 0,05—0,5 мкг/мл. Граница чувствительности определяется средней концентрацией антибиотика в крови при приеме внутрь и составляет 2—2,5 мкг/мл. Оптимум действия эритромицина *in vitro* лежит при pH 8,0—8,5.

В терапевтических концентрациях антибиотик действует бактериостатически. Бактерицидное действие (в отношении коринебактерий, некоторых видов *Haemophilus* и стафилококков) может быть обнаружено при концентрациях, в 10—20 раз превышающих достигаемые в организме больного. Устойчивость к эритромицину *in vitro* развивается быстро, по стрептомициновому типу. Она может наблюдаться и в процессе длительного лечения препаратом. Отмечается перекрестная устойчивость с другими антибиотиками группы макролидов, например карбомицином. Однако она может быть неполной. Так, среди устойчивых к эритромицину штаммов от 30 до 70% проявляют резистентность к олеандомицину.

При сочетанном применении эритромицина со стрептомицином и сульфонидами наблюдается усиление действия. Эритромицин избирательно подавляет синтез белка в размножающейся микробной клетке. На микробы, находящиеся в фазе покоя, антибиотик действует слабо.

Всасывание, распределение, выведение. Эритромицин хорошо всасывается при приеме внутрь, однако наблюдаются значительные индивидуальные колебания, связанные с характе-

ром секреции в желудке и кишечнике. Для предупреждения разрушения препарата в кислой среде предложен ряд лекарственных форм (за рубежом эритромицин эстолат, эритромицин пропionate и стеарат), обладающих лучшей по сравнению с основанием эритромицина всасываемостью и кислотоустойчивостью.

После однократного приема внутрь 500 мг антибиотика максимальная концентрация в сыворотке крови (3 мкг/мл) достигается через 3—4 часа. К 7 часам после введения она уменьшается до 0,6—1,6 мкг/мл. Для создания постоянного терапевтического уровня в крови препарат следует назначать 4 раза в сутки.

При внутривенном введении лекарственных форм эритромицина для парентерального применения максимальная концентрация в сыворотке крови создается через 30 минут—1 час (табл. 36).

Таблица 36

Концентрация эритромицина в сыворотке крови

Способ введения	Однократная доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через				
	мг	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов
Внутрь	250	3—4	0,1—2	0,2—2	0,4—2	0,2	Следы
	500	7,5	0,4—4	0,2—3	0,6—1,6	0,4—1,3	»
Внутривенно	250	3—4	1—4	0,6—1	Следы	—	—
	100	1,5	2—4	1,2	0,5—1,5	0,1—0,5	Следы
Внутримышечно	200	3	2,5—5	2—4	0,6—4	0,1—0,5	—

Эритромицин проникает в ткани и полости организма. Концентрация препарата в плевральной, перитонеальной и синовиальной жидкостях составляет 15—30% от его уровня в сыворотке крови. В ликвор эритромицин поступает в незначительном количестве (0,04—0,08 мкг/мл у здорового). При менингитах проницаемость гемато-энцефалического барьера несколько увеличивается и концентрация антибиотика повышается до 0,11—0,13 мкг/мл. Концентрация эритромицина в крови плода составляет 10%, а в материнском молоке — до 50% уровня в сыворотке крови матери. При однократном внутривенном введении 250—500 мг антибиотика в плевральной жидкости в течение 3 дней поддерживается высокий уровень препарата (50—150 мкг/мл). В желчи эритромицин обнаруживается в концентрации, в 4—8 раз превышающей наблюдаемую в сыворотке крови. С желчью в биологически активной форме выделяется почти 20—30% введенной дозы. 2—8% принятого внутрь и 12—15% введенного внутривенно препарата выделяется с мочой. В кале эритромицин обнаруживается в концентрации 50—300 мкг/мл.

Показания и методы применения. Эритромицин применяется при лечении инфекций, вызванных чувствительными к антибиотику микроорганизмами: пневмоний различной этиологии, пневмоплевритов, бронхоэктатической болезни, скарлатины, тонзиллитов, сепсиса, раневых инфекций, дифтерии, дифтерийного носительства и др.

В медицинской практике применяют лекарственные препараты эритромицина основания, аскорбината, фосфата и др.

Методом выбора при лечении эритромицином является прием внутрь.

Внутрь эритромицин основание применяют в таблетках в дозах 0,1—0,25 г (100 000—250 000 ЕД) каждые 4—6 часов. В тяжелых случаях возможно увеличение разовой дозы до 0,5 г (500 000 ЕД) на прием. Суточная доза для взрослого человека составляет 0,8—2 г (800 000—2 000 000 ЕД). Детям эритромицин назначают из расчета 5—10 мг/кг каждые 4—6 часов.

Препарат принимают за 1½—2 часа до еды.

Местно эритромицин применяют при лечении различных гнойных заболеваний кожи, инфицированных раневых поверхностей, пролежней, трофических язв, ожогов II и III степени. Препарат используют также при лечении инфекций слизистой оболочки глаза, вызванных чувствительными к препарату микробами, и трахомы.

Для местного применения выпускают эритромициновую мазь, содержащую 0,01 г (10 000 ЕД) антибиотика в 1 г мазевой основы. Мазь наносят на предварительно очищенный очаг поражения ежедневно до излечения. При лечении трахомы эритромициновую мазь закладывают стеклянной палочкой в конъюнктивальный мешок 2—5 раз в день в зависимости от тяжести заболевания. Общий курс лечения не должен превышать 4 месяцев. По истечении этого срока при необходимости следует применять другие антибиотики (тетрациклины, левомицетин) или сульфонамиды.

Внутривенное введение эритромицина показано при тяжелом течении заболеваний, когда необходимо быстро создать в крови высокие концентрации антибиотика, а также в тех случаях, когда применение эритромицина внутрь затруднено или плохо переносится больными.

Для внутривенного введения выпускают фосфат и аскорбинат эритромицина — соли, хорошо растворимые в воде (за рубежом для парентерального введения применяют глюкогептонат и лактобионат эритромицина).

Аскорбинат и фосфат эритромицина внутривенно вводят взрослым в дозах 200 мг (200 000 ЕД) 2—3 раза в сутки. Для взрослых высшая разовая доза 200 мг (200 000 ЕД), высшая суточная доза 600 мг (600 000 ЕД). В тяжелых случаях возможно увеличение дозы до 1 г (1 000 000 ЕД).

Детям препараты назначают из расчета 20 мг (20 000 ЕД) на 1 кг веса.

Доза для подростков в возрасте 16—18 лет составляет $\frac{3}{4}$ дозы взрослых. Для больных старше 60 лет дозу уменьшают до $\frac{1}{2}$ и $\frac{3}{4}$ обычной. Для внутривенного введения необходимую дозу препарата растворяют стерильно из расчета 10 мг (10 000 ЕД) в 1 мл физиологического раствора или дважды дистиллированной воды. Раствор вводят медленно (в течение 5 минут). В отдельных случаях возможно длительное капельное введение препарата в физиологическом растворе. Растворы готовят непосредственно перед введением. Курсовая доза антибиотика устанавливается в зависимости от показаний и переносимости препарата больными. После нескольких дней внутривенного введения эритромицин назначают внутрь. При невозможности двукратного внутривенного введения допустимо однократное введение антибиотика с одновременным приемом таблеток эритромицина внутрь. Внутримышечно в связи с возможностью ме-

Физико-химические свойства

Суммарная формула олеандомицина фосфата: $C_{35}H_{61}NO_{130} \cdot H_3PO_4$.

Молекулярный вес 785,88.

Олеандомицин фосфат представляет собой белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом, горького вкуса. Хорошо растворим в воде (1 г в 2,2 мл), разбавленных кислотах (более 1 г/мл при pH 3,0—4,0), этиловом спирте (1 г и 3 мл), слабо растворим в эфире. Устойчив в кислой среде. Водный раствор при pH 2,0—8,0 при комнатной температуре устойчив в течение 24 часов, при pH 2,5 инактивируется на 10% после 19 дней хранения, при 37° стабилен в течение 3 недель.

Суммарная формула триацетилолеандомицина (Triacetyloleandomycin) $C_{41}H_{67}NO_{15}$.

Молекулярный вес 813,96.

Синонимы: ТАО, Суclamycin.

Триацетильный эфир олеандомицина — соединение, более устойчивое в кислой среде, чем другие производные олеандомицина. Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, практически без вкуса. Растворим в этиловом спирте (1 г в 10 мл), очень мало растворим в воде и эфире, pH разведенного спиртового раствора 7,5—9,0.

За единицу действия всех препаратов олеандомицина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого олеандомицина основания. Товарные препараты антибиотика должны содержать не менее 615 ЕД/мг.

Теоретическая активность олеандомицина фосфата 875 ЕД/мг, триацетилолеандомицина — 833 ЕД/мг.

Хранят препараты олеандомицина в сухом помещении при температуре не выше 20°.

Антимикробное действие. Олеандомицин активен в отношении грамположительных микроорганизмов, в особенности стафилококков, стрептококков и пневмококков (табл. 37). Спектр действия близок к эритромицину. К олеандомицину чувствительны 90—96% штаммов β -гемолитических и зеленящих стрептококков и пневмококков, 40—47% энтерококков. Не наблюдается перекрестной устойчивости с пенициллином, стрептомицином, тетрациклином, левомицетином, полимиксином, бацитрацином в отношении золотистого стафилококка.

Перекрестная устойчивость с эритромицином и другими макролидами носит неполный характер (до 50—75% штаммов, устойчивых к эритромицину, чувствительны к олеандомицину). Имеется много наблюдений, в том числе клинических, свидетельствующих об эффективности лечения олеандомицином после безуспешного применения эритромицина.

Олеандомицин обладает бактериостатическим действием на микроорганизмы. Лишь в очень больших концентрациях наблюдается бактерицидный эффект. Антибиотик активен в отношении штаммов, находящихся в стадии размножения. Действие олеандомицина на микроорганизмы значительно отличается от действия таких антибиотиков, как стрептомицин, пенициллин, полимиксин, неомицины, тетрациклины.

Чувствительность большинства штаммов стафилококков к олеандомицину находится в пределах 0,25—3 мкг/мл. Оптимальное антибактериальное действие олеандомицина наблюдается в щелочной среде. В лабораторных условиях быстро возникает устойчивость к

Антимикробный спектр олеандомицина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,19—22,5	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,78
» <i>albus</i>	0,78—2,5	<i>Clostridium tetani</i>	6,25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,078	» <i>sporogenes</i>	3,12
<i>Streptococcus</i> (негемолитические штаммы)	0,09—3	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	100
<i>Streptococcus viridans</i>	0,156—1,25	<i>Neisseria catarrhalis</i>	6,25
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,07—30	» <i>meningitidis</i>	3,12
<i>Bacillus subtilis</i>	0,39	» <i>gonorrhoeae</i>	1,56
» <i>anthracis</i>	0,78	<i>Haemophilus influenzae</i>	3,12
» <i>mycoides</i>	1,56	Другие грамотрицательные микроорганизмы и патогенные грибы	0,078
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0,19—0,39		100 и более
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,56		

олеандомицину. В ряде случаев быстрое нарастание устойчивости имеет место и в клинике.

Усиление антимикробного действия наблюдается при сочетании олеандомицина с тетрациклином, стрептомицином, левомецетином, неомицином, сульфонидами.

В с а с ы в а н и е, р а с п р е д е л е н и е, в ы в е д е н и е. Олеандомицин хорошо всасывается как при приеме внутрь, так и при парентеральном введении в организм. После приема внутрь терапевтические концентрации антибиотика в сыворотке крови поддерживаются в течение 5 часов (табл. 38). При многократном введении он обнаруживается и через 8 часов после последнего введения.

После внутривенного введения наивысший уровень (20 мкг/мл у взрослых, 15—40 мкг/мл у детей) в крови наблюдается через 10 минут после инъекции. Концентрация постепенно снижается в течение 4 часов. При внутримышечном введении 100 мг олеандомицина терапевтическая концентрация в крови отмечается в течение 6 часов.

Независимо от метода введения антибиотик быстро поступает в ткани — печень, почки, селезенку, легкие, сердце, лимфатические узлы, мышцы, щитовидную железу. Антибиотик не проникает через неповрежденный гемато-энцефалический барьер. При менингитах в ликворе может быть достигнута концентрация, составляющая 25—50% от концентрации в сыворотке крови. В высоких концентрациях антибиотик обнаруживается в желчи (100—250 мкг/мл при приеме внутрь, 300—400 мкг/мл при внутривенном введении).

С мочой в течение 24 часов выделяется 12% олеандомицина, принятого внутрь, и 18% введенного внутривенно. Концентрация антибиотика в моче зависит от дозы и способа введения и колеблется в пределах 20—300 мкг/мл. Часть препарата выделяется с мо-

Концентрация олеандомицина в сыворотке крови

Способ введения	Однократная доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через				
	мг	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	6—10 часов	11—12 часов
Внутрь (взрослым)	250	3—4	0,4—1,8	0,4—1,3	0,3—0,6	0,1—0,4	—
	500	7,5	0,8—2,0	1,3—1,6	0,6—1,0	0,2—0,6	0,1—0,2
Внутривенно взрослым	250	3—4	1,3—1,6	0,6	0,1	—	—
	500	7—8	2—5	1,2—3,0	—	—	—
детям		25	10—40	5—20	2,10		

кой в инактивированной форме. При нарушении функции почек повышается и уровень антибиотика в крови.

Показания и методы применения. Олеандомицин применяют при инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами, в том числе устойчивыми к пенициллину и другим антибиотикам.

Олеандомицин широко используют при лечении пневмоний, при гнойных плевритах, бронхоэктатической болезни, тонзиллитах, фарингитах, ларингитах, отитах, скарлатине, инфекциях мочевых путей (в том числе гонорей) и желчных путей, септических состояниях, эндокардите, остеомиелите, флегмонах, карбункулах, фурункулах, раневых инфекциях. В отдельных случаях достигается лечебный эффект при заболеваниях, вызванных протеем или другими грамотрицательными микроорганизмами, лептоспирами, риккетсиями, простейшими (амебиаз).

В медицинской практике антибиотик используют в виде олеандомицина фосфата и триацетилолеандомицина.

Олеандомицин фосфат применяют внутрь, внутривенно или внутримышечно.

Внутрь разовая доза антибиотика для взрослых составляет 250 мг (250 000 ЕД), высшая суточная доза — 2 г (2 000 000 ЕД), на 1 кг веса ребенка от 3 до 6 лет — 250—500 мг (250 000—500 000 ЕД), от 6 до 14 лет — 500 мг — 1 г (500 000—1 000 000 ЕД), старше 14 лет — 1—1,5 г (1 000 000—1 500 000 ЕД). Суточную дозу препарата назначают в 5—6 приемов после еды.

Внутривенное и внутримышечное введение. Парентерально олеандомицин фосфат применяют при тяжелом течении заболевания, в тех случаях, когда прием препарата внутрь оказывается малоэффективным, затрудненным или невозможным. Суточная доза для взрослых составляет 1—2 г (1 000 000—2 000 000 ЕД). Высшая суточная доза для детей до 3 лет составляет 30—50 мг (30 000—50 000 ЕД) на 1 кг веса ребенка, от 3 до 6 лет — 250—500 мг (250 000—500 000 ЕД), от 6 до 10 лет — 500—750 мг (750 000—1 000 000 ЕД). Суточную дозу препарата для взрослых и детей вводят 3—4 раза в день равными частями. Продолжитель-

ность лечения зависит от тяжести заболевания и переносимости препарата.

Для внутривенного введения препарат растворяют в стерильном физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы в концентрации не более 2 мг/мл (2000 ЕД/мл). Раствор вводят медленно (не более 50 мл за 5 минут). Антибиотик лучше вводить капельным методом, что обеспечивает медленное поступление препарата в организм и его постоянный уровень в крови.

При внутримышечном введении олеандомицини фосфат оказывает сильное местное раздражающее действие, в связи с чем внутримышечно антибиотик назначают только в тех случаях, когда внутривенное введение трудно осуществимо.

Для внутримышечного введения препарат растворяют в 1—2% растворе новокаина из расчета 100 мг (100 000 ЕД) в 1,5 мл. Раствор медленно вводят глубоко в мышцу. При значительной болезненности при внутримышечном введении рекомендуется предварительно в место инъекции ввести 0,5—1 мл 1—2% раствора новокаина, а затем, не вынимая иглы, вводить препарат.

Триацетилолеандомицин отличается от олеандомицини основания и олеандомицини фосфата тем, что лучше всасывается в желудочно-кишечном тракте и создает в крови и тканях более высокие концентрации антибиотика.

Выпускается в виде суспензии для приема внутрь. Препарат представляет собой жидкость белого цвета, сладкого, слегка вяжущего вкуса. Показания к применению те же, что и для олеандомицини фосфата.

Суточные дозы триацетилолеандомицини для детей: до 3 лет — 25—30 мг на 1 кг веса, от 3 до 6 лет — 400—500 мг на ребенка, от 6 до 10 лет — 600—700 мг на ребенка, от 10 до 14 лет — 800 мг — 1 г на ребенка.

Средняя разовая доза триацетилолеандомицини для взрослых 250—500 мг, высшая суточная доза 2 г. Суточную дозу делят на 4 приема (каждые 6 часов).

В 1 мл суспензии содержится 25 мг триацетилолеандомицини, в 1 чайной ложке (5 мл) соответственно 125 мг. Курс лечения составляет 5—10 дней и более в зависимости от эффективности и переносимости препарата. При лечении триацетилолеандомицином необходимо следить за функцией печени. Суспензию принимают внутрь до или после еды, запивая водой или молоком. Во избежание появления горького вкуса нельзя смешивать ее с кислыми пищевыми продуктами (соки и т. д.).

Суспензию следует применять с осторожностью у больных с нарушением функции печени.

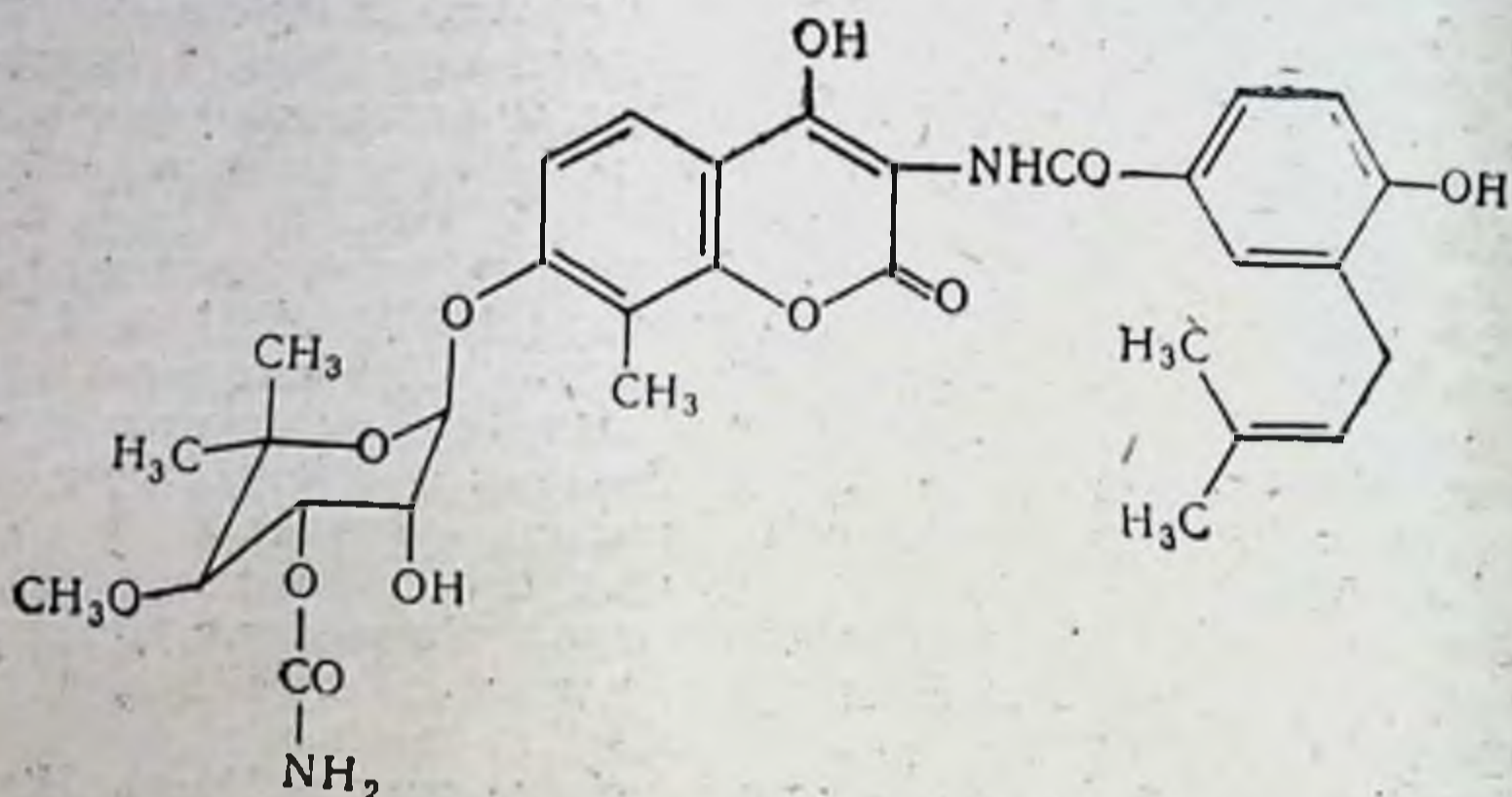
Ф о р м а в ы п у с к а. Олеандомицини фосфат выпускают в таблетках или капсулах по 125 и 250 мг (125 000 и 250 000 ЕД) и в стерильных флаконах по 100; 250 и 500 мг (100 000; 250 000; 500 000 ЕД). Суспензию триацетилолеандомицини выпускают во флаконах до 100 мл (2,5 г триацетилолеандомицини).

Побочные явления. Побочные реакции при лечении олеандомицином (аллергические явления, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта) наблюдаются редко. При длительном применении больших доз триацетилолеандомицини (100 мг/кг) у детей может развиться желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек, которые исчезают после отмены препарата.

НОВОБИОЦИН

Синонимы: Cathomycin, Albamycin, Streptonivicin, Vulcamycin, Cathocin, Inamycin, Cardelmycin, Ariscophlavin, Biotexin, Spheromycin, Novomycin, PA-93.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе *Str. sphaeroides*.
Получен в 1956 г.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{31}H_{36}N_2O_{11}$.

Молекулярный вес 612,65.

Кислородсодержащее гетероциклическое соединение с одним шестичленным O-гетероциклом. Молекула антибиотика состоит из сахаридной части и агликона, соединенных амидной связью с 4-окси-3-(β -изопентенил)бензойной кислоты. Новобиоцин образует кислые и нейтральные соли с неорганическими основаниями и некоторыми аминами. Натриевая соль новобиоцина при pH 7,5 растворима в воде до 100 мг/мл, кальциевая соль слабо растворяется в воде. Натриевая соль в водных растворах при pH 7,0—10,0 и температуре 24° инактивируется за 2 месяца до 50%. Температура плавления 170—172°.

Теоретическая активность 965 ЕД/мг, активность товарного препарата не менее 850 ЕД/мг.

Антимикробное действие. Новобиоцин активен в отношении грамположительных бактерий и кокковых форм (главным образом стафилококков и пневмококков, в меньшей степени стрептококков и энтерококков), грамотрицательных кокков — менингококков и гонококков (табл. 39).

Среди грамотрицательных микроорганизмов к новобиоцину чувствительны лишь некоторые штаммы *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus pertussis*, отдельные штаммы *Pasteurella*. Рост некоторых штаммов *Proteus* подавляется при концентрации 1—20 мкг/мл, что имеет практическое значение. Однако большинство штаммов группы, как и другие грамотрицательные бактерии, устойчивы к новобиоцину. Несмотря на то что *in vitro* микобактерии туберкулеза чувствительны к новобиоцину, это действие не подтверждено в опытах на животных и в клинике.

При концентрациях, достигаемых в организме, новобиоцин действует бактериостатически. *In vitro* при концентрациях, в 100 раз

Антимикробный спектр новобиоцина

Микроорганизм	МПК. мкг/мл	Микроорганизм	МПК. мкг/мл
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,1—3	<i>Bacillus anthracis</i>	0,75—5
<i>Streptococcus viridans</i>	0,3—5	Clostridiae	6—20
» <i>faecalis</i>	0,75—30	Brucellae	2—20
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,2—2	<i>Haemophilus influenzae</i>	0,3—5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1—3	<i>Proteus sp.</i>	1—20
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,5—6	<i>Escherichia coli</i>	20—100
» <i>meningitidis</i>	0,1—3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	и более
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,1—1	Pasteurellae	То же
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,75—2	Salmonellae	» »
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	10—20	Shigellae	» »
<i>Actinomyces israeli</i>	1—4	Патогенные грибы	Устойчивы
		Риккетсии	То же
		Простейшие	То же

больших, в определенных условиях наблюдался бактерицидный эффект в отношении некоторых штаммов, находящихся в стадии пролиферации. Оптимальные условия антимикробного действия наблюдаются при рН 5,4—6,6; при других значениях рН эффект снижается.

Механизм действия новобиоцина связывают с подавлением биосинтеза клеточной стенки микроорганизмов. Влияние на проницаемость цитоплазматической мембраны, очевидно, является вторичным. Катионы металлов и ионы, образующие комплексы с металлами (магний, кальций, стронций, барий), снижают антимикробный эффект новобиоцина.

In vitro устойчивость к новобиоцину возникает быстро, аналогичные явления наблюдаются и в клинике. Сочетание с другими препаратами задерживает нарастание устойчивости. Как правило, не наблюдается перекрестной устойчивости с другими антибиотиками. Новобиоцин в значительной степени связывается белками сыворотки крови.

В с а с ы в а н и е, р а с п р е д е л е н и е, в ы в е д е н и е. Новобиоцин хорошо всасывается при введении внутрь, но существует зависимость от времени приема пищи. Терапевтическая концентрация достигается через 1 час, максимальный уровень — через 3—4 часа (табл. 40).

Наблюдаются большие колебания в величине концентрации препарата, которые обусловлены состоянием желудочно-кишечного тракта, особенностями связывания с белками сыворотки крови, выделением с калом и другими факторами. При многократном введении может отмечаться кумуляция препарата в организме. Рекомендуются интервал между введениями 6—12 часов. У новорожденных при

Таблица 40

Концентрация новобиоцина в сыворотке крови

Способ введения	Доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через						
	мг	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов	24 часа	48 часов
Внутрь	250	3—4	8—11	3—6	4	3	1	—	—
	500	7	11—14	12—33	10—18	5—13	7	1	0
	1 000	14	37	40	36	34	16	5	Следы
	2 000	28	64—68	66	60	36—55	50	11	
	4×250	14	—	—	В среднем	15	—	—	4
		(суточная)	—	—	—	(10—30)	—	—	—
	3×500	21	—	—	То же	20	—	—	—
	(суточная)	—	—	—	(8—125)	—	—	—	
	4×500	28	—	—	» »	30	—	—	
	(суточная)	—	—	—	(8—90)	—	—	—	
Внутри- мышечно	500	7	3—20	4—11	6	3—9	5	0,7	—
Внут- ривенно	500	7	3—40	24	15	10	3	1	—
	1 000	14	90—107	65—77	40—55	20—29	15	2,5	—

введении внутрь 5—6 мг/кг достигается концентрация новобиоцина от 18 до 90 мкг/мл.

Для новобиоцина характерны весьма высокие уровни концентрации препарата в сыворотке крови, значительно превышающие наблюдаемые при других антибиотиках. Новобиоцин не проникает в ликвор. В плевральной жидкости могут обнаруживаться концентрации, в среднем составляющие 10—25%, в асцитической жидкости — до 20% от концентрации антибиотика в сыворотке крови. Имеются сведения о проникновении препарата в молоко кормящей матери.

При нормальной функции печени новобиоцин в высоких концентрациях выделяется с желчью (концентрация в 2—8 раз превышает наблюдаемую в сыворотке крови). До 30% введенного новобиоцина выделяется с калом, где наблюдаются концентрации антибиотика порядка 160—200 мкг/г.

В незначительной степени антибиотик выделяется с мочой (до 4% от введенного количества). Концентрация в моче в 2—4 раза превышает концентрацию в сыворотке крови.

Показания и методы применения. Новобиоцин используют при лечении инфекций, вызванных устойчивыми к другим антибиотикам микроорганизмами (главным образом стафилококками), при пневмониях, септицемиях, энтероколитах, флегмонах, ангинах, абсцессах, фурункулах, инфекциях мочевых путей, раневой инфекции и др.

Основным методом применения новобиоцина является прием внутрь. Разовую дозу для взрослого 250—500 мг назначают через

6—12 часов. Среднюю суточную дозу 1 г делят на 2—4 приема. При тяжелых инфекциях вводят до 2 г в сутки 4 раза по 500 мг. Детям (в том числе грудным) назначают 20—40 мг/кг в сутки. У новорожденных высоких концентраций достигают при назначении 15 мг/кг.

Ф о р м а в ы п у с к а. Новобиоцин натриевую соль выпускают в виде таблеток по 250 и 125 мг, а также суспензию кальцевой соли для применения внутрь в педиатрии.

Побочные явления. Наблюдаются при применении новобиоцина относительно часто — от 7 до 20% случаев. Аллергические реакции выражаются в различного характера кожных сыпях, зуде, повышении температуры. Эти явления чаще наблюдаются при длительном (более 6 дней) введении больших доз препарата (2 г и более). При повторном назначении новобиоцина аллергические явления отмечаются в 50% случаев. Тошнота, рвота, боли в области желудка, жидкий стул, понос также могут иметь место в 1—6% случаев. Редко (до 1%) отмечается преходящая лейкопения, очень редко — агранулоцитоз, анемия, панцитопения. Под влиянием новобиоцина у 1% больных, в особенности у новорожденных, может наступать желтушное окрашивание кала, слизистых оболочек и склер.

Учитывая выраженность побочных явлений, новобиоцин следует применять лишь при чувствительности к нему возбудителя заболевания и отсутствии эффекта других, менее токсичных антибиотиков (макролиды, полусинтетические пенициллины и др.).

ВАНКОМИЦИН

Синоним Vancomin.

Антибиотик, образуемый путем биосинтеза *Str. orientalis*. Получен в 1965 г.

Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{144}H_{181}O_{55}N_{15}Cl_4$.

Молекулярный вес около 3000.

Относится к высокомолекулярным углеводсодержащим антибиотикам. Амфотерное бесцветное вещество, олигосахаридный комплекс, структура и суммарная формула которого до настоящего времени не выяснены. В комплекс ванкомицина входят 4 биологически активных вещества, содержащих карбоксильные, аминные и фенольные группы. Основное вещество составляет 96—97%, остальное количество приходится на 3 других комплекса. Хлоргидрат ванкомицина хорошо растворим в воде (более 100 мг/кг), умеренно — в метаноле, слабо — в высших спиртах, ацетоне и эфире. В водных растворах при pH 3,0—7,0 (37°) стабилен (за 6 дней инактивируется до 10% исходного вещества).

Стандартный препарат ванкомицина содержит 1007 ЕД/мг. 1 ЕД сульфата ванкомицина составляет 0,993 мкг.

Антимикробное действие. Как следует из приведенного в табл. 41 антимикробного спектра, ванкомицин активен в отношении грамположительных кокков и бактерий (стафилококки, стрептококки, коринебактерии, энтерококки и спирохеты). К антибиотику резистентны практически все грамотрицательные бактерии, микобактерии, грибы, вирусы и простейшие.

Антимикробный спектр ванкомицина

Таблица 41

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,2—1—3	Clostridia	0,3—3—5
» <i>viridans</i>	0,3—3—20	<i>Haemophilus influenzae</i>	100 и более
» <i>faecalis</i>	0,3—5—30	<i>Escherichia coli</i>	100 » »
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,3—3—10	Klebsiellae	100 » »
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,3—1	Pasteurellae	100 » »
<i>Actinomyces israelii</i>	1,5—4	Shigellae	100 » »
<i>Bacillus anthracis</i>	2,5	Salmonellae	100 » »
		Proteus	100 » »

По типу действия ванкомицин обладает строгой бактерицидностью. Концентрации препарата, обеспечивающие бактерицидный эффект, близки к бактериостатическим либо превосходят их в несколько раз. Антибиотик активно действует на микроорганизмы в стадии размножения. Степень антибактериального действия зависит от условий среды — оптимум наблюдается при pH 8,0; при снижении pH до 6,0 эффект резко падает.

Установлено, что ванкомицин блокирует синтез клеточной стенки микроорганизмов, однако иным путем, чем пенициллин. Возможно прямое действие на цитоплазматическую мембрану. Не обнаружены первично устойчивые к ванкомицину микроорганизмы.

В процессе лечения не наблюдается образования резистентных форм микроорганизмов. В лабораторных условиях после многократных пассажей удается повысить устойчивость микроорганизмов к ванкомицину лишь в несколько раз. По многочисленным данным, не установлен факт перекрестной устойчивости ванкомицина со всеми известными антибиотиками, в том числе не наблюдается полной перекрестной устойчивости с ристоцетином (ристомицином). Ванкомицин практически не связывается белками сыворотки крови.

В с а с ы в а н и е, р а с п р е д е л е н и е, в ы в е д е н и е. При пероральном введении антибиотик не всасывается. Методом выбора является внутривенное введение (табл. 42). Внутримышечно вследствие выраженного местного раздражающего действия препарат не применяют. При многократном введении возможна кумуляция. Ванкомицин можно вводить через 6—8—12 часов. Он не проникает через неповрежденный гемато-энцефалический барьер, но при менингитах обнаруживается в ликворе в концентрации, составляющей 10—20% от наблюдаемой в сыворотке крови. Антибиотик быстро проникает в полости плевры, перикарда, синовиальную и асцитическую жидкости, достигая там от 25 до 100% уровня в сыворотке крови.

В небольшом количестве ванкомицин обнаруживается в желчи (до 50% от уровня сыворотки крови). С калом при внутривенном введении препарат выделяется в незначительном количестве. До 90% ванкомицина выводится с мочой. При введении внутрь почти весь ванкомицин выделяется с калом.

**Концентрация ванкомицина в сыворотке крови
(внутривенное введение)**

	Доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через					
	мг	мкг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов	24 часа
Взрослые	500	7	6—10	3—5	2—4	1	0,5—1,8	0,5—1
	1 000	14	25—40	10	5—10	5	3	2
	4×500	28						
	2×1 000	28	В среднем от 8 до 14					
Дети		20	13—50	10		10 3—13	25 16—13	

Показания и методы применения. Антибиотик назначают при тяжелых инфекциях, вызванных стафилококками, устойчивыми к другим антибиотикам. При легком течении или заболеваниях средней тяжести ванкомицин не применяют. Особенно следует иметь в виду возможность использования ванкомицина при повышенной чувствительности к пенициллинам.

Ванкомицин эффективен при тяжелейших септических заболеваниях, абсцессах легких, пневмониях, остеомиелитах, эндокардитах, менингитах, вызванных стафилококками, устойчивыми к большинству антибиотиков. Курс лечения обычно не превышает 7—14 дней, лишь в единичных случаях — более 14 дней.

Ванкомицин выпускают в виде хлоргидрата во флаконах по 500 мг для внутривенного введения. Препарат растворяют в 10 мл стерильной бидистиллированной воды, дальнейшее разведение — в 100—200 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы до концентрации 2,5—5 мг/мл. Растворы ванкомицина при 25° стабильны в течение 2 недель.

Внутривенное введение. 500 мг растворяют в 10 мл растворителя и вводят в течение 5 минут. Введение повторяют через 4—8 часов. При данном методе весьма часты тромбофлебиты, ввиду чего рекомендуется вводить антибиотик микроструйным либо капельным методом.

Микроструйный метод введения. 500 мг препарата, растворенные в 200 мл растворителя и более, вводят в течение 20—30 минут внутривенно с интервалом 6—8 часов; 100 мг (в 250 мл и более растворителя) вводят в течение 40—60 минут через 12 часов.

Капельный метод введения. 1000—2000 мг препарата растворяют в 1—2 л физиологического раствора или 5% раствора глюкозы и вводят в течение 24 часов. В 25% случаев при этом методе наблюдаются тромбофлебиты.

Доза для взрослых 2 раза в сутки по 1 г или 4 раза по 0,5 г. При тяжелейших состояниях суточную дозу ванкомицина иногда увеличивают до 3—4 г. Детям назначают 40 мг/кг в сутки.

Побочные явления. В первые годы применения недостаточно очищенного ванкомицина за рубежом отмечалось значительное число побочных явлений. После получения высокоочищенного препарата побочные явления стали встречаться у 5—10% больных. При соблюдении правил введения тромбофлебиты относительно редки.

При быстром внутривенном введении могут наблюдаться чувство жжения, тошнота.

Аллергические реакции, сопровождающиеся лихорадкой, крапивницей, экзантемами и эозинофилией, могут наблюдаться в 4—5% случаев. Тяжелые, угрожающие жизни реакции крайне редки.

При применении высокоочищенных препаратов нефротоксические явления наблюдаются редко. Ототоксичность препарата, вызывающая тяжелые поражения вплоть до глухоты, может возникнуть редко, главным образом при нарушении выделительной способности почек.

Необходимо учитывать возможность кумуляции препарата при нарушении выделительной функции. В этих случаях следует соблюдать особую осторожность. Рекомендуется не применять высокие дозы антибиотика и следить за концентрацией препарата в крови, которая не должна превышать 20—60 мкг/мл.

РИСТОМИЦИН (РИСТОЦЕТИН)

Синонимы: Ristocetin, Spontin.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе *Proactinomyces fructiferi* var. *ristomycini* и др. Описан в 1963 г.

Физико-химические свойства

Относится к группе высокомолекулярных антибиотиков сложного строения (ристоцетин, ванкомицин и др.), содержащих углеводы, необычные аминокислоты и вещества фенольного характера. Ристомицин состоит из двух биологически активных компонентов — ристомицина А и В, которые идентичны соответственно ристоцетинам А и В.

Молекулярный вес 2352.

Сульфат ристомицина представляет собой порошок или пористую массу светло-серого или светло-коричневого цвета, без запаха, растворим в воде, изотонических растворах поваренной соли и глюкозы. За единицу ристомицина сульфата принимают 1 единицу международного стандарта ристоцетина А.

Ристомицин как идентичный ристоцетину антибиотик обладает сходным с ним антибактериальным эффектом и фармакологическим действием.

Антимикробное действие. Наибольшей чувствительностью к ристомицину обладают пневмококки, стафилококки, стрептококки, энтерококки. Грамотрицательные микроорганизмы и патогенные грибы устойчивы (табл. 43).

Ристомицин активен в отношении некоторых штаммов микроорганизмов, устойчивых к бензилпенициллину, левомицетину, тетрациклину, стрептомицину, аминогликозидам, макролидам, новобноцину. Устойчивые к ристомицину формы микроорганизмов образуются медленнее, чем к другим антибиотикам. Активность в присутствии белков сыворотки крови существенно не изменяется при рН от 6,5

Антимикробный спектр ристомицина

Микроорганизм	МПК, ЕД/мл	Микроорганизм	МПК, ЕД/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	1—6,3	<i>Mycobacterium tuber-</i>	6—15
<i>Streptococcus haemo-</i>	0,7—15	<i>culosis</i>	
<i>lyticus</i>		<i>Clostridiae</i>	6—15
<i>Streptococcus faecalis</i>	1,5—10	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,5—5
<i>Diplococcus pneumo-</i>	0,6—3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 250
<i>niae</i>		<i>Nocardia asteroides</i>	> 250
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	50	<i>Escherichia coli</i>	> 250
<i>Corynebacterium diph-</i>	3—10		
<i>theriae</i>			

до 8,0. При увеличении микробной нагрузки МПК ристомицина повышается незначительно.

Механизм антибактериального действия препаратов данной группы связывают с подавлением последних стадий биосинтеза клеточной стенки.

Всасывание, распределение, выведение. При приеме внутрь ристомицин практически не всасывается. Единственный путь применения этого препарата — внутривенное введение. Через 6 часов после однократного внутривенного введения кроликам в дозе 10 000; 15 000 и 20 000 ЕД/кг препарат сохраняется в сыворотке крови в терапевтической концентрации (5 ЕД/мл). После введения дозы 10 000 ЕД/кг через 24 часа антибиотик в крови не обнаруживается. При введении дозы 15 000 и 20 000 ЕД/кг через 24 часа выявляется около 1 ЕД/мл ристомицина.

Ристомицин выводится в значительных количествах с мочой (до 80% от введенной дозы в течение 36—60 часов). Основная часть препарата выделяется с мочой за первые 3 часа. С желчью ристомицин выделяется в незначительных количествах (0,1—0,2% введенной дозы). В спинномозговую жидкость он не проникает.

Антибиотик обнаруживается в высоких концентрациях в различных органах — почках, селезенке, легких, где его концентрация превышает концентрацию в крови, в меньших количествах — в печени, мышце сердца, ткани мозга. Препарат хорошо проникает в лимфу и обнаруживается в ней через 8 часов после введения в концентрациях, превышающих наблюдаемые в сыворотке крови в эти сроки (при введении тех же доз антибиотика).

Данные о концентрациях в сыворотке крови людей ристоцетина представлены в табл. 44.

Как следует из табл. 44, при введении ристоцетина обнаруживаются значительные концентрации антибиотика в сыворотке крови на протяжении до 8—10 часов после инъекции. При многократном введении концентрация антибиотика, по данным различных авторов, колеблется в значительных пределах: у взрослых — от 2,5 до 40 мкг/мл, у детей — от 2,5 до 20 мкг/мл. Ристоцетин в значительных количествах выделяется с мочой: через 4 часа — до 40%, через

Концентрация ристоцетина в сыворотке крови людей
после внутривенного введения

Т а б л и ц а 44

	Доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через				
	мг	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов
Взрослые	500	7	5—20	5—20	2—5	2,5	2,5
	1000	14	5—40	—	20	10—20	—
	500×3	21	В среднем от 2,5 до 40				
	500×4	28	» » » 2,5 » 40				
	1000×2	28	» » » 2,5 » 40				
Дети		12,5	1,5—10	2,5—10	0,5—5	0,5—1,5	0,5—0,7
		25	10—20	2,5—2	2,5—10	0,5—10	2,5
	Суточная	50	В среднем от 2,5 до 20				

8 часов — до 50%. Существует опасность кумуляции препарата даже при обычных дозах, что приводит к резкому увеличению концентрации антибиотика в сыворотке крови и возникновению побочных явлений. В обычных условиях антибиотик не проникает в спинномозговую жидкость, при менингитах — обнаруживается в ней в существенных количествах, быстро проникает в плевральную и брюшную полость, где его концентрация составляет 25—50% от таковой в сыворотке крови.

Показания и методы применения. Основными показаниями к применению ристомидина служат тяжелые инфекции, вызванные устойчивыми к другим антибиотикам стафилококками и энтерококками, эндокардиты и другие септические состояния, пневмонии, абсцессы легкого, эмпиемы, остеомиелиты, артриты, поражения кожи, энтероколиты, а также менингиты, абсцессы мозга. Имеются наблюдения, свидетельствующие об эффективности антибиотика при тяжелых септических заболеваниях стафилококковой этиологии в случаях, когда предшествующее лечение другими антибиотиками не давало результатов.

Ристомидин вводят только внутривенно. При попадании под кожу раствор антибиотика оказывает раздражающее действие.

Перед использованием препарат растворяют в стерильном физиологическом растворе и вводят в вену капельным методом в течение 50—60 минут. 250 000 ЕД ристомидина рекомендуется растворить в 125 мл физиологического раствора, а 1 млн. ЕД — в 500 мл физиологического раствора. В конце введения, не вынимая иглы из вены, вводят дополнительно 10—20 мл физиологического раствора. При противопоказаниях к введению больших объемов жидкости необходимую дозу ристомидина растворяют в 20—40 мл 40% раствора

глюкозы или физиологического раствора и вводят в вену медленно, в течение 2—3 минут.

Суточная доза ристомицина для взрослого составляет от 1 млн. до 15 млн. ЕД, для детей — от 20 000 до 30 000 ЕД на 1 кг веса. Суточную дозу разделяют на 2 введения и вводят с интервалом в 12 часов. При нарушении выделительной функции почек, особенно у больных сепсисом, во избежание кумуляции препарат вводят в меньших дозах — 250 000 ЕД каждые 48 часов. Первое введение ристомицина рекомендуется всегда ограничивать 250 000 ЕД.

Обычно лечение продолжают в течение 2—3 дней после получения клинического эффекта. У больных с тяжелыми процессами (острые и подострые бактериальные эндокардиты) курс лечения составляет 20—30 дней при средней суточной дозе. Для предупреждения возможных аллергических реакций в процессе лечения рекомендуется принимать димедрол, диазолин или пипольфен за 15—20 минут до вливания ристомицина. Противопоказанием к применению ристомицина служат тромбоцитопении различного происхождения, а реже лейкопении.

Суточная доза ристоцетина для взрослых составляет до 2 г (около 25 мг/кг) при инфекциях средней тяжести, в некоторых случаях до 4—5 г (50 мг/кг). Препарат вводят с интервалом 8—12 часов. Для новорожденных и детей раннего возраста суточная доза составляет не более 15 мг/кг. При нарушении выделительной функции почек лечебные дозы препарата значительно уменьшают или увеличивают интервалы между введениями.

Форма выпуска. Сульфат ристомицина выпускают в виде стерильного порошка для инъекций во флаконах по 250 000—500 000 ЕД. Хранят препарат в сухом темном месте, при комнатной температуре.

Побочные явления. Ристомицин и ристоцетин принадлежат к высокотоксичным антибиотикам и в зависимости от применяемых доз вызывают у 20—30% больных побочные явления (по данным зарубежных авторов). Из-за сильного местного раздражающего действия антибиотик нельзя вводить внутримышечно, что необходимо учитывать и при внутривенном введении. Попадание антибиотика под кожу вызывает образование болезненных инфильтратов. В первые дни лечения могут наблюдаться реакции обострения (озноб, тошнота).

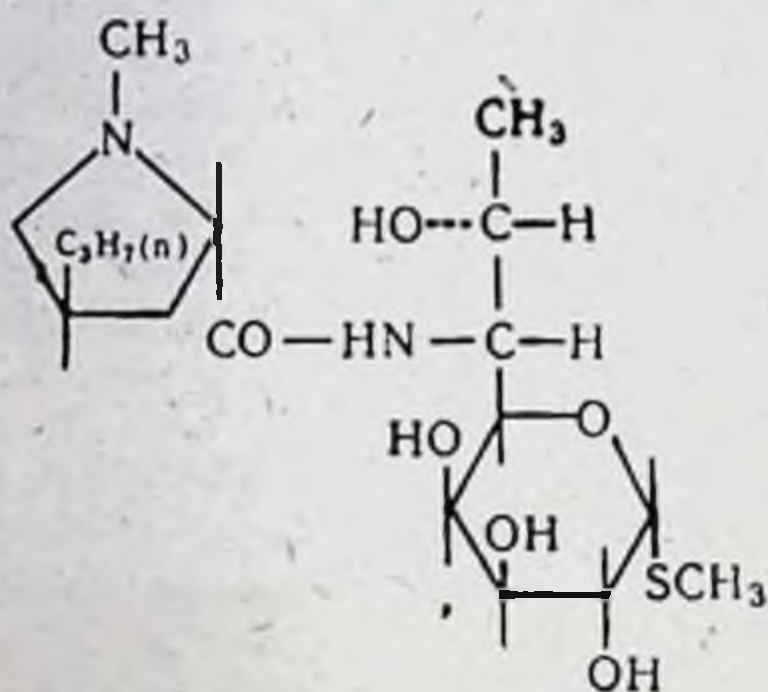
У 5—12% больных наблюдаются лейкопении, нейтропении (вплоть до агранулоцитоза), тромбопении, эозинофилия, вызванные токсическим действием на костный мозг. Может возникать поражение слуха. При применении препаратов в больших дозах, особенно у детей, необходимы повторные анализы крови через каждые 2 дня, при низких дозах — 2 раза в неделю. При длительном введении антибиотика наблюдаются уплотнение стенок вен и тромбофлебиты. Возможны ототоксические, нефротоксические и аллергические явления (сыпь, лихорадка).

Ввиду высокой частоты побочных явлений, наблюдавшихся у больных, рекомендуется заменять этот препарат ванкомицином и другими антибиотиками резерва (см. полусинтетические пенициллины, макролиды, фузидин, линкомицин).

ЛИНКОМИЦИН

Синонимы: Lincosin, Lincolnensin, Mucivin, Lincomycin.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе *Str. lincolnensis*. Описан в 1962 г.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{18}H_{34}N_2O_6S$.

Молекулярный вес 455.

Линкомицин является моноосновным соединением. По химическому строению отличается от известных антимикробных веществ. Хлоридрат линкомицина представляет собой белые орторомбической формы кристаллы, очень хорошо растворимые в воде, растворимые в метаноле и этаноле, относительно не растворимые в других органических растворителях. Линкомицин в виде свободного основания растворим в воде и большинстве органических растворителей. Кристаллическое вещество при 70° стабильно в течение 6 месяцев.

Антимикробное действие. По антимикробному действию линкомицин близок к макролидам, в частности к эритромицину (см.): активен в отношении грамположительных микроорганизмов; грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к антибиотику. В от-

Таблица 45

Антимикробный спектр линкомицина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,4—0,2	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	30
<i>Streptococcus viridans</i>	0,1—5,0	» <i>meningitidis</i>	32
<i>Streptococcus faecalis</i>	4—100	<i>Haemophilus influenzae</i>	4—15
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,35—1,5	<i>Escherichia coli</i>	100 и более
<i>Staphylococcus aureus</i>	2—15	<i>Klebsiellae</i>	100 » »
<i>Bacillus anthracis</i>	0,25—0,8	<i>Proteus</i>	100 » »
<i>Clostridiae</i>	0,36—1,4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100 » »
		<i>Salmonella sp.</i>	100 » »
		<i>Shigella sp.</i>	100 » »

личие от эритромицина линкомицин не действует на энтерококки, гонококки (табл. 45).

В терапевтически достигаемых в организме концентрациях линкомицин обладает бактериостатическим типом антимикробного действия. В больших концентрациях может наблюдаться бактерицидный эффект. Механизм действия линкомицина связан с подавлением синтеза белка микробных клеток.

Линкомицин в незначительной степени связывается с сывороткой крови. *In vitro* нарастание устойчивости происходит по эритромициновому типу. В клинике наблюдается развитие резистентности стафилококков в процессе лечения. Обнаруживается до 20% первично резистентных к линкомицину штаммов стафилококков.

Установлена перекрестная устойчивость линкомицина с антибиотиками группы макролидов, которая, однако, может носить частичный характер. *In vitro* выявляется антагонизм при сочетании линкомицина с эритромицином.

Всасывание, распределение, выведение. При пероральном и внутримышечном введении линкомицин хорошо всасывается. Максимальная концентрация в крови достигается через 2—4 часа после введения (табл. 46). Через неповрежденные менингеальные оболочки линкомицин диффундирует слабо. В ликворе обнаруживаются концентрации, не превышающие 20% от наблюдаемых в сыворотке крови. Достоверных данных о характере проникновения линкомицина в полость плевры и брюшную полость не получено. Линкомицин проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в молоке матери.

Данные о проникновении линкомицина в желчь и содержании антибиотика в кале противоречивы.

Т а б л и ц а 46

Концентрация линкомицина в сыворотке крови

Способ введения	Доза, мг	Концентрация (мкг/мл) после введения через					
		1 час	2 часа	4 часа	6 часов	8 часов	12 часов
Внутрь	500		2—5	2—3,5	1,7—2,5	1,3—1,7	0,3—1
	1000		2—10	1,2—4	1—3	1—3	0,3—1,8
Внутри- мышечно	100	2,7	2,5	2	1,1	0,9	0,5
	200	4	3,8	3	2—2,5	1,7—2	0,5
	300	8—15	7—20	4—15	1,5—7	1—6	0,7—1,8
	600	5—12	5—10	5—10	5	3,5—8	1,3—6
	4×600	В среднем от 6 до 12					
Внутри- венно	300		7—12	6	4		1,3—2
	600		11—16	6	3,7—6	2—4	1—2
	2×300	В среднем от 1,5 до 9					
	4×600	» » » 8 » 17					

После приема внутрь до 30% введенного антибиотика выделяется в течение 24 часов с мочой, где обнаруживаются концентрации до 10 мкг/мл. При внутримышечном введении от 10 до 90% линкомицина выводится с мочой. Концентрация антибиотика в моче достигает 80 мкг/мл.

Показания и методы применения. Внутрь линкомицин назначают взрослым в суточной дозе 2 г (по 500 мг через каждые 6 часов), детям — 30—60 мг/кг; внутримышечно взрослым — 300—600 мг каждые 8—12 часов, детям — 10—20 мг/кг в сутки.

Внутривенно вводят 600 мг линкомицина, растворенного в 250 мл 5% глюкозы в течение 2 часов, суточная доза — до 1,8 г (3 раза по 600 мг на введение), детям — 10—20 мг/кг в сутки.

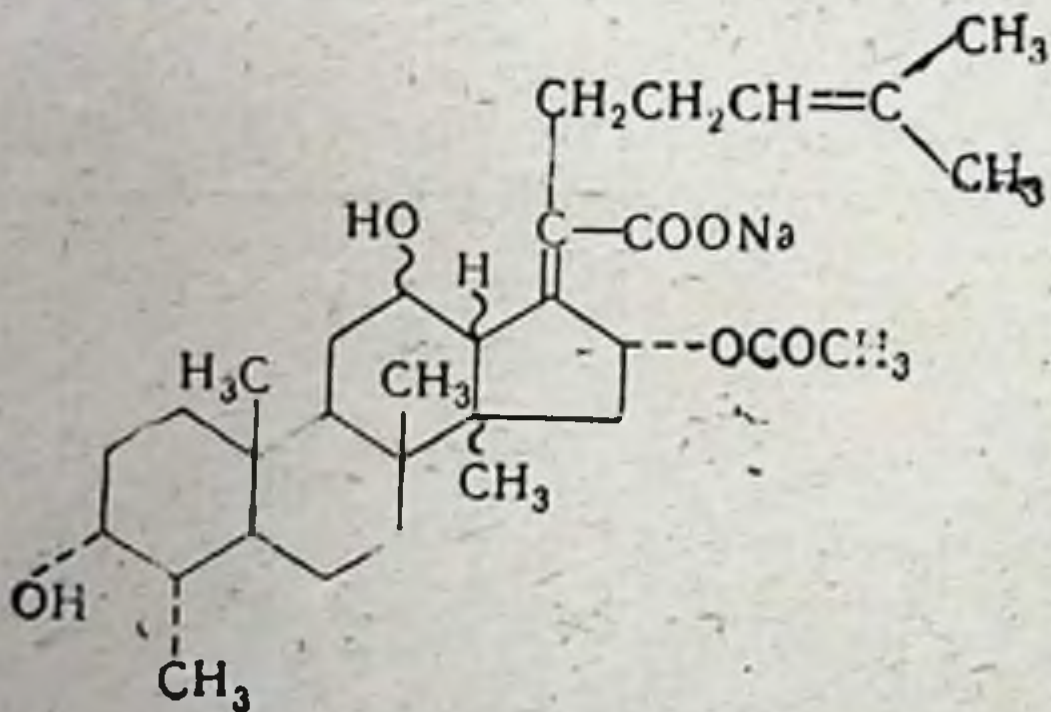
Получены хорошие результаты при использовании линкомицина в случаях стафилококковых инфекций, в том числе при септических процессах, остеомиелитах, вызванных устойчивыми к пенициллину возбудителями.

Побочные явления. Препарат хорошо переносится больными; тяжелых побочных явлений не обнаружено. При пероральном применении наблюдаются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности понос. В единичных случаях развивается лейкопения и повышается содержание билирубина в крови.

ФУЗИДИН

Синонимы: Fusidin, Fucidine, Fucidin.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе грибом *Fusidium coccipitum*. Получен в 1962 г.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{31}H_{48}O_6$.

Молекулярный вес 516,72.

Фузидиевая кислота — α -, β -незамещенная карбоновая кислота, содержащая циклопентанпергидрофенантроновую систему колец, свойственную стероидным гормонам. По химическому строению близка к цефалоспориному P₁, а также гельволиевой кислоте. Это новый тип тетрациклиновых тритерпенов, близких к предшественнику холестерина. Фузидиевая кислота — бесцветное кристаллическое вещество, мало растворимое в воде. Калиевая, натриевая и диэтиламинная соли хорошо растворимы в воде. Для лечебных препаратов ис-

пользуют преимущественно натриевую соль фузидиевой кислоты (фузидат натрия). В водных растворах (10 мкг/мл) при температуре -20° фузидин стабилен в течение месяца.

Антимикробное действие. Фузидин обладает антимикробной активностью главным образом в отношении грамположительных микроорганизмов. Наибольшее значение имеет действие фузидина на стафилококки, в том числе устойчивые к пенициллину и другим антибиотикам. Очень редко наблюдаются штаммы стафилококка с природной устойчивостью к фузидину. Как правило, большинство штаммов стафилококков, в том числе пенициллиназообразующих, подавляется при МПК фузидина 0,03—0,16 мкг/мл. Грамотрицательные кокки (гонококки и менингококки) обладают высокой чувствительностью к фузидину. Отмечается выраженная активность антибиотика в отношении возбудителя дифтерии. Фузидин в низких концентрациях подавляет некоторые клостридии и листерии, отмечается также определенный эффект в отношении микобактерий туберкулеза. Препарат слабо действует на стрептококки, пневмококки, даже в высоких концентрациях, не влияет на развитие грамотрицательных палочек и патогенных грибов. Для фузидина характерен бактериостатический тип действия, оптимум антимикробного эффекта наблюдается в среде при pH 6,0. Активность антибиотика снижается в присутствии сыворотки крови: препарат обратимо связывается с альбуминовой фракцией.

Т а б л и ц а 47

Антимикробный спектр фузидина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	• Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3—15	<i>Listeria monocytogenes</i>	1—1,5
<i>Streptococcus viridans</i>	1—2	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,5—2,5
» <i>faecalis</i>	1—10	Clostridiae	0,1—0,75
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	2—10	<i>Escherichia coli</i>	100 и более
<i>Staphylococcus aureus</i> (чувствительные и устойчивые к бензилпенициллину)	0,03—0,16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100 » »
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,05—1	Pasteurellae	100 » »
» <i>meningitidis</i>	0,05—0,5	Salmonellae	100 » »
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,05—0,1	Shigellae	100 » »
		Proteus	

К фузидину в эксперименте довольно легко развивается устойчивость стафилококков, что связано с селекцией устойчивых мутантов в гетерогенной популяции микроорганизма. Резистентность к фузидину микробов не связана с образованием специфического фермента, разрушающего антибиотик. Нарастание устойчивости возбудителей в процессе лечения фузидином наблюдается сравнительно редко.

Механизм действия фузидина связан с быстрым подавлением синтеза белка микробной клетки: синтез РНК и ДНК подав-

ляется вторично. Уровень воздействия фузидина на белковый синтез отличается от наблюдаемого для других антибиотиков, в частности левомицетина. Фузидин подавляет перенос аминокислот от аминокильной s — РНК к полипептидам в системах синтеза белка на рибосомах.

Наблюдается значительное усиление действия фузидина на стафилококки при сочетании с другими антибиотиками. С бензилпенициллином фузидин дает синергидный эффект в отношении пенициллиназообразующих стафилококков и аддитивный — при чувствительных к бензилпенициллину микроорганизмах. При комбинированном применении с макролидами, например с эритромицином, также наблюдается выраженное синергидное действие; а с тетрациклином, стрептомицином и левомицетином чаще всего — аддитивный эффект.

В с а с ы в а н и е, р а с п р е д е л е н и е, в ы в е д е н и е. Основным методом введения препарата является прием внутрь. Фузидин не разрушается в желудке, хорошо всасывается, обеспечивая высокое и длительное содержание антибиотика в крови (табл. 48).

Т а б л и ц а 48

Концентрация фузидина в сыворотке крови (введение внутрь)

Доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через						
мг	мг/кг	1 час	2 часа	4 часа	6 часов	8 часов	24 часа	48 часов
250	3—4	>3	3	6	4	4	1	—
500	7	17	28	21	11	11	2	0,4
1000	14	>9	9	32	22	20	6	
3×500	Суточная 21	Средние концентрации от 15 до 120						

Максимальные концентрации в крови достигаются после приема внутрь однократной дозы через 1—2 часа и сохраняются в течение 24 часов. При введении повторных доз наблюдается тенденция к накоплению препарата. Достигаемые при этом концентрации фузидина как по абсолютной величине, так и по длительности значительно превышают наблюдаемые при лечении другими антибиотиками. Фузидин в высоких концентрациях обнаруживается в коже, подкожной клетчатке, легких, печеночной ткани, костях, плевральном экссудате, хрящах, соединительной ткани, слабо проникает в ликвор. Благодаря липофильным свойствам антибиотик содержится в значительных концентрациях в воспалительных очагах. Фузидин в основном выделяется через желчные пути, где достигает высокого уровня в биологически активной форме. В значительно меньшей степени препарат выделяется с мочой.

Показания и методы применения. Основное применение фузидин находит при лечении стафилококковых заболеваний, в том числе

вызванных устойчивыми формами микроорганизмов (сепсис, эндокардит, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей, пневмонии, гастроэнтериты). При тяжелых формах и особенно генерализованных инфекциях и для предупреждения появления резистентных штаммов возбудителей рекомендуют сочетания фузидина с бензилпенициллином и полусинтетическими пенициллинами, в частности метициллином. Препарат имеет большое практическое значение при лечении ожогов, острого и хронического остеомиелита, стафилококковой пневмонии. Он используется при лечении гонорей, вызванной устойчивыми к пенициллину возбудителями.

Препарат применяют в виде таблеток, капсул или суспензии. Внутримышечные инъекции противопоказаны из-за местного раздражающего действия и возможности возникновения некрозов тканей.

При местной аппликации в виде мази фузидиновой кислоты антибиотик быстро проникает через кожу и при заболеваниях стафилококковой этиологии (ожоги, паронихии, импетиго, акне и др.) дает хороший эффект, сопоставимый с системным назначением других антибиотиков. Препарат не обладает раздражающим и сенсибилизирующим действием на кожные покровы.

Фузидин назначают взрослым по 500 мг через 8 часов, в тяжелых случаях по 1000 мг 3 раза в сутки. Обычно длительность лечения составляет 6 дней, при тяжелых инфекциях 10—12 дней и более.

Грудным детям фузидин вводят в суточной дозе 200—300 мг из расчета 60—80 мг/кг (по 2,5 мл суспензии на прием) 2—3 раза в сутки.

Детям младшего возраста фузидин назначают в суточной дозе 400—600 мг (40—60 мг/кг, 5 мл суспензии 2—3 раза в сутки), детям старшего возраста в суточной дозе 750—1500 мг (22—33 мг/кг).

Побочные явления. Фузидин относится к малотоксичным препаратам, не обладает аллергизирующим действием. У части больных наблюдается местное раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт (боли в области живота, тошнота, рвота), в редких случаях требующие отмены препарата.

В связи со стероидной природой фузидина высказывались опасения о возможности возникновения побочных явлений, свойственных стероидным гормонам. Однако при массовом применении антибиотика подобных явлений, а также влияния фузидина на эндокринную систему не обнаружено.

РИФАМИЦИНЫ

Рифамицины — группа антибиотиков, образуемых в процессе ферментации нового вида лучистого гриба *Str. mediterranei*. Выделены в 1957 г. Из многочисленных рифамицинов (A₁, B₁, C₁, D₁, E и др.), обнаруживаемых в культуральной жидкости продуцента, практический интерес представляет рифамицин В, который в условиях направленной ферментации практически удалось выделить в чистом виде. Из рифамицина В путем кислотного гидролиза и последующего восстановления получен стабильный рифамицин SV, выпускаемый для медицинской практики в виде натриевой соли под названием «рифопин».

РИФОЦИН

Рифоцин является производным 1,4-дигидрокси-нафталина, одноосновная кислота, растворим в пропиленгликоле (40 мг/мл).

Суммарная формула $C_{37}H_{47}NO_{12}$.

Молекулярный вес 697,75.

Рифоцин характеризуется преимущественной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов и туберкулезных микобактерий. Подавляет рост стафилококков, стрептококков, пневмококков в концентрации 0,01 мкг/мл и меньше. Высокочувствительны к действию антибиотика некоторые споровые палочки, рост которых угнетается при концентрациях 0,05—0,25 мкг/мл. Минимальная подавляющая концентрация рифоцина в отношении туберкулезных микобактерий на жидких питательных средах составляет 0,02—>1 мкг/мл, на твердых — >2,5 — >5 мкг/мл. Малочувствительны к действию рифоцина большинство грамотрицательных микроорганизмов. Для подавления роста большинства штаммов кишечных палочек, сальмонелл, шигелл, протей и т. д. требуются концентрации антибиотика 25—>200 мкг/мл. Препарат не действует на простейшие, вирусы и грибы. Величина минимальной подавляющей концентрации зависит от условий ее определения (состав и pH питательной среды, время инкубации, возраст культуры и т. д.).

Антибиотик на микроорганизмы действует бактерицидно. Бактерицидная концентрация в отношении большинства микроорганизмов соответствует бактериостатической или превышает ее в 2—3 раза. Оптимум действия препарата наблюдается при pH 5,5—6,0. При pH больше 8,0 или меньше 5,0 активность антибиотика снижается.

Рифоцин действует на размножающиеся микробы и практически не активен в отношении находящихся в фазе покоя. Важной проблемой является быстрое возрастание устойчивости микробов к антибиотику *in vitro* и в процессе терапии. Уже после первого пассажа *in vitro* устойчивость микобактерий и стафилококков к рифоцину возрастает в 100—500 раз и сохраняется длительно на высоком уровне (больше 1 года). У кишечных палочек и энтерококков нарастание устойчивости выражено незначительно. Перекрестной устойчивости с другими антибиотиками не наблюдается.

При сочетанном применении рифоцина с эритромицином, левомецетином, бацитрацином *in vitro* возможно усиление антибактериального эффекта за счет синергидного действия комбинаций. При сочетании антибиотика с пенициллином и цефалоспоринами в ряде случаев наблюдается антагонистический эффект.

Механизм действия связан с подавлением синтеза нуклеиновых кислот и белка.

Всасывание, распределение, выведение. При внутримышечных инъекциях антибиотик быстро всасывается. Максимальный уровень в крови обнаруживается через 1—2 часа. Терапевтическая концентрация для большинства чувствительных грамположительных микроорганизмов (0,25—0,56 мкг/мл) поддерживается в течение 6—8 часов при дозе 500 мг. При повторных инъекциях в течение 5 дней (по 250 мг дважды в день) средний уровень антибиотика в крови колеблется в пределах от $0,89 \pm 0,13$ до $1,12 \pm 1,16$ мкг/мл, т. е. кумуляции не наблюдается.

При внутривенном введении в дозе 1,25—2 г концентрация рифоцина в крови достигает 40—50 мкг/мл, однако падает до нуля в течение 3 часов. При приеме внутрь рифоцин всасывается плохо.

Рифоцин практически не проникает через гемато-энцефалический барьер. В достаточно высоких концентрациях (0,5—1,5 мкг/мл) обнаруживается в асцитической и плевральной жидкостях. Основной особенностью кинетики антибиотика в организме является быстрое выведение его с желчью, что обуславливает создание высоких концентраций в печени и желчи и низких в сыворотке, тканях и моче. 60—90% парентерально введенного рифоцина выделяется с желчью и калом в течение 8—24 часов. При этом концентрация антибиотика в желчи после внутримышечного введения в дозе 250 мг составляет 100—1000 мкг/мл и более (в 400—2000 раз выше, чем в крови). При нарушении функции печени концентрация препарата в желчи снижается. Соответственно повышается его содержание в крови. Выведение рифоцина с мочой является минимальным — до 0,5—2,5% введенного количества. Уровень препарата в моче составляет 1,2—10 мкг/мл.

Показания к применению. Антибиотик применяют при инфекциях кожи и мягких тканей, вызываемых стафилококками и другими грамположительными кокками, при лечении пневмоний, бронхопневмоний, абсцессов и эмпиемы легкого, стафилококкового сепсиса, энтерита, острого и хронического остеомиелита, различных форм туберкулеза. Особенно показано применение рифоцина при лечении холециститов, холангитов, обусловленных как грамположительными, так и грамотрицательными возбудителями. Антибиотик вводят внутримышечно, внутривенно и местно в очаг инфекции.

Внутримышечно рифоцин вводят дважды в день. Суточная доза для взрослых составляет 0,5 г, возможно ее увеличение до 1—2 г. Детям антибиотик назначают из расчета 20—50 мг/кг.

Внутривенно препарат вводят однократно в дозе 1,25—1,5 г или путем длительного внутривенного вливания (в течение 3 часов) 1—2 г рифоцина в 250—500 мл 5% раствора глюкозы дважды в день. Таким способом рифоцин применяют в основном при лечении туберкулеза, так как при внутримышечных инъекциях необходимых для проявления лечебного эффекта концентраций антибиотика в крови (15 мкг/мл) создать не удастся. Местно в очаг инфекции вводят в виде 0,5% раствора.

Форма выпуска. Антибиотик выпускают в ампулах с содержанием 125 и 250 мг препарата.

Побочные явления. Препарат малотоксичен и хорошо переносится больными при длительном введении. Возможно развитие инфильтратов на месте введения и эозинофилия.

РИФАМПИЦИН

Синонимы: Rifadin, Rifampin, Rifampicin AMP.

Новый полусинтетический антибиотик, полученный путем химической модификации рифоцина. Представляет собой 3-(4-метил-1-пиперазинил-иминометил)-рифоцин.

Суммарная формула $C_{42}H_{58}N_4O_{12}$.

Молекулярный вес 822,97.

Хорошо растворим в метаноле, этилацетате, хлороформе; растворимость в воде зависит от pH. При pH 8,5 растворяется 0,3%, при pH 7,5—0,28%, при pH 2,0—9,95%.

Рифампицин в виде порошка стабилен и длительно сохраняется без потери активности при комнатной температуре. Препарат устойчив в растворах; растворы рифампицина в воде теряют около

80% активности в течение 10 часов при 20—22°. Добавление аскорбиновой кислоты стабилизирует растворы.

Основными преимуществами рифампицина, отличающими его от рифоцина (рифамицина SV), являются: активность при введении внутрь, меньшее выведение с желчью, активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Спектр действия рифампицина включает грамположительные микроорганизмы, минимальная подавляющая концентрация антибиотика в отношении которых составляет 0,02—0,5 мкг/мл, грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *Proteus sp.*, *Kl. pneumoniae*, *Pseudomonas* и др.) с пределами колебания чувствительности от 1 до 10 мкг/мл и более (25—>40 мкг/мл для штаммов *Ps. aeruginosa*), микобактерии, рост которых *in vitro* задерживается при концентрациях 0,005—2 мкг/мл (табл. 49).

Т а б л и ц а 49

Антимикробный спектр рифампицина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,002—0,005	<i>Clostridium perfringens</i>	0,002
» <i>albus</i>	0,002	<i>Haemophilus influenzae</i>	0,02
<i>Streptococcus faecalis</i>	0,01—0,5	<i>Neisseria catarrhalis</i>	0,001
» <i>haemolyticus</i>	0,02	» <i>gonorrhoeae</i>	0,02
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,05	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10—>50
<i>Streptococcus bovis</i>	0,05	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	2
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,01	<i>Escherichia coli</i>	1—>10
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,002—0,5	<i>Aerobacter aerogenes</i>	5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , устойчивые к стрептомицину, ПАСК, изониазиду	0,5—1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5—10
<i>Micrococcus flavus</i>	0,01	<i>Proteus vulgaris</i>	5
<i>Bacillus subtilis</i>	0,02	» <i>morganii</i>	10
» <i>cereus</i>	0,5	» <i>rettgeri</i>	5
» <i>anthracis</i>	0,01	<i>Salmonella typhimurium</i>	5
<i>Brucellae</i>	1—2	<i>Salmonella typhi</i>	5
		» <i>paratyphi</i>	10
		» <i>schottmulleri</i>	10

Рифампицин, как и все другие рифамицины, является антибиотиком бактерицидного действия, не обладает перекрестной устойчивостью ни с одним из известных антибиотиков, за исключением рифомицинов. В отношении большинства грамположительных микроорганизмов рифамицин превосходит по активности другие антистафилококковые антибиотики. Его активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* выше всех других противотуберкулезных препаратов, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов сравнима с другими антибиотиками.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро по стрептомициновому типу. Устойчивые штаммы микроорганизмов выделяются у больных после нескольких дней лечения антибиотиком.

В с а с ы в а н и е, р а с п р е д е л е н и е, в ы в е д е н и е. После приема внутрь в дозе 150 мг рифампицина быстро всасывается. Максимальная концентрация его в крови достигается через 2 часа и сохраняется на терапевтическом уровне (0,8—1,1 мкг/мл) в течение 8—12 часов, при введении в дозе 450—600 мг — до 24 часов. Антибиотик хорошо проникает в ткани и жидкости организма и обнаруживается в высоких концентрациях в костной ткани, синовиальном экссудате, ткани легких, жидкости каверны и т. д.

Препарат выводится из организма с желчью и мочой. При дозе рифампицина 150 мг преобладает выделение антибиотика с желчью, при увеличении дозы до 450 мг выведение с желчью практически остается неизменным, но увеличивается выведение с мочой. При этом концентрация препарата в моче может превышать его уровень в желчи.

Показания и методы применения. Рифампицин применяют при заболеваниях, вызываемых чувствительными к нему микроорганизмами: инфекциях дыхательных путей (бронхиты, пневмонии, бронхоэктатическая болезнь, абсцессы и эмпиема легких), инфекциях кожи и мягких тканей (фурункулез, флегмоны, абсцессы, карбункулы, панариции), воспалении желчных путей (холециститы, холангиты), инфекции мочевых путей (циститы, цистопиелиты, пиелонефриты), туберкулезе легких и мочеполовых органов и других заболеваниях. В связи с быстрым нарастанием устойчивости микроорганизмов лечение рифампицином проводят под контролем определения чувствительности.

Антибиотик принимают внутрь. Суточная доза рифампицина для взрослых составляет 600 мг, в тяжелых случаях возможно увеличение дозы до 900—1200 мг. При лечении инфекций мочевыводящих путей ежедневная доза препарата составляет 900—1200 мг. Антибиотик принимают равными дозами дважды в сутки с интервалом 12 часов.

Детям рифампицин назначают из расчета 20 мг/кг 1—2 раза в сутки. Лечение рифампицином продолжают в течение нескольких дней после исчезновения симптомов заболевания.

При лечении туберкулеза суточная доза антибиотика составляет 600 мг, препарат вводят один раз в день в комплексе с другими противотуберкулезными средствами.

Для обеспечения быстрой и полной адсорбции рекомендуют принимать рифампицин натощак.

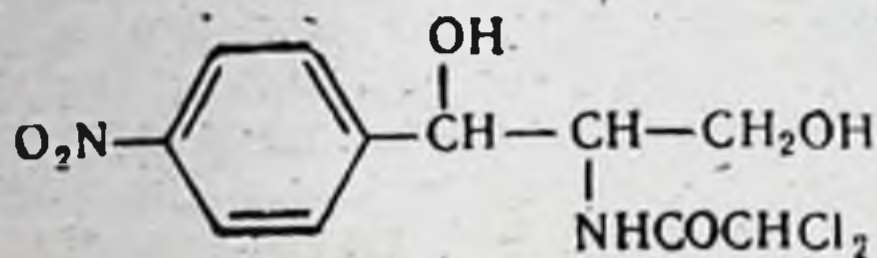
Ф о р м а в ы п у с к а. Рифампицин выпускают в капсулах по 150 и 300 мг антибиотика в каждой и в виде сиропа (200 мг антибиотика в 10 мл сиропа).

Побочные явления. Препарат малотоксичен и хорошо переносится больными. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются редко и обычно не требуют прекращения лечения. При лечении рифампицином может возникать окрашивание в красный цвет мочи, слезной жидкости, слюны. Противопоказаниями к применению рифампицина служат заболевания печени, беременность и повышенная чувствительность к антибиотикам данной группы. Больным с нарушенной функцией печени (особенно при циррозах) рифампицин назначают только в случаях крайней необходимости в меньших дозах под строгим врачебным контролем.

ЛЕВОМИЦЕТИН (ХЛОРАМФЕНИКОЛ)

Синонимы: Alficetyn, Biophenicol, Chemicetina, Chloramphenicol, Chloromycetin, Chlorbiotina, Kemisetin, Leucomycin, Tifomifin, Tifomycetin, Tifomycine и др.

Антибиотик выделен в 1947 г. из культуральной жидкости *Str. venezuelae*. Биосинтетически антибиотик получали в первые годы после его открытия (до 1950 г.). Получение левомицетина в промышленных масштабах осуществляется в настоящее время путем химического синтеза.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$.

Молекулярный вес 323,14.

Химическое строение левомицетина было установлено в 1949 г. Антибиотик представляет собой D-(—)-трео-1-р-нитрофенил-2-дихлор-ацетил-аминопропандиол-1,3.

Левомицетин кристаллизуется из воды в виде бесцветных игл или удлиненных пластинок. Вещество обладает исключительно горьким вкусом, имеет температуру плавления $150,5-151,5^\circ$. Левомицетин плохо растворим в воде ($2,5-4,4$ мг/мл при температуре $25-28^\circ$ и pH $5,5-7,0$), хорошо растворим в спирте, пиридине, этиленгликоле (>20 мг/мл), пропиленгликоле (>150 мг/мл).

В сухом виде антибиотик стабилен. В нейтральных и слабокислых водных растворах левомицетин довольно устойчив: при температуре 100° сохраняет активность в течение 5 часов, при 37° теряет половину активности в течение 6 месяцев. Инактивация левомицетина в водных растворах связана с гидролитическим отщеплением остатка дихлоруксусной кислоты. Реакция сильно катализируется гидроксильными ионами, в связи с чем антибиотик легко инактивируется в щелочной среде. При pH более 10,0 его растворы в течение 24 часов при температуре 24° теряют 87% первоначальной активности.

Кристаллический препарат левомицетина должен содержать не менее 98,5% антибиотика (985 мкг в 1 мг).

Содержание левомицетина в препаратах устанавливают химическими методами. Минимальная концентрация левомицетина, определяемая микробиологическими методами, равна 4,5 мкг/мл.

Левомицетин и его препараты хранят в сухом темном помещении при комнатной температуре.

Антимикробное действие. Левомицетин обладает широким антимикробным спектром. Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микробов, риккетсий, спирохет, некоторых крупных вирусов. Большинство штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, стрептомицину, сульфонидам, чувствительны к действию левомицетина. In vitro в концентрации 1-10 мкг/мл антибиотик подавляет рост большинства штаммов микробов, относящихся к *Aerobacter*, *Bacillus*, *Brucella*, *Corynebacterium*, *Diplococcus*, *Escherichia*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Neisseria*, *Pasteur*

gella, Proteus, Salmonella, Shigella, Staphylococcus, Streptococcus, Vibrio и др.

Левомицетин малоактивен *in vitro* и практически не активен *in vivo* в отношении кислотоустойчивых бактерий, в частности *Mycobacterium tuberculosis*.

Малочувствительны к действию антибиотика микробы, относящиеся к *Alcaligenes*, *Clostridium*, *Pseudomonas*, *Protozoa* и др. (табл. 50).

Левомицетин обладает высокой активностью в отношении крупных вирусов (возбудителей трахомы, пситтакоза, венерической лимфогранулемы, атипичной пневмонии и др.). В подавляющем большинстве случаев антибиотик действует на чувствительные к нему микробы не только *in vitro*, но и *in vivo*. Иногда (например, в отношении *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*) его активность *in vivo* превосходит активность *in vitro*.

В терапевтических концентрациях левомицетин действует бактериостатически и риккетсиостатически. Бактерицидное действие *in vitro* при длительном контакте проявляется в отношении лишь некоторых микробов (*Shigella*) и является строго штаммоспецифичным. Левомицетин действует на микробы, находящиеся как в стадии покоя, так и размножения. Однако активность антибиотика в отношении размножающихся микробов значительно более выражена. Левомицетин проникает в клетку. Его действие на внутриклеточно расположенные микробы было установлено экспериментально и подтверждено клиническими наблюдениями (эффективность при риккетсиозах и вирусных инфекциях).

Устойчивость к левомицетину *in vitro* развивается медленно, ступенеобразно. Резистентные формы микроорганизмов можно получить путем последовательных пересевов на среды, содержащие возрастающие концентрации антибиотика. Приобретенная при этом устойчивость сопровождается значительными изменениями морфологических, биохимических и антигенных свойств микробов. Устойчивость обычно быстро исчезает при пересевах на среды, не содержащие левомицетина.

Повышение устойчивости возбудителей инфекций к левомицетину в процессе лечения этим антибиотиком происходит медленно за счет селекции штаммов, характеризующихся умеренной чувствительностью к антибиотик. Перекрестная устойчивость с другими антибиотиками, как правило, не развивается. Имеются отдельные сообщения о перекрестной устойчивости с тетрациклинами при лечении левомицетином экспериментальных инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами.

Оптimum действия левомицетина лежит в широких пределах рН — 2,0—9,0. В организме человека и микробной клетке имеется ряд ферментатических систем, способных расщеплять молекулу антибиотика и превращать его в лишённые активности продукты распада.

Изменения молекулы препарата связаны с рядом окислительных, восстановительных и гидролитических превращений.

Механизм действия. Левомицетин характеризуется высокой избирательностью действия в отношении происходящих в клетке биохимических процессов. В концентрациях, соответствующих бактериостатическим, левомицетин подавляет белковый синтез в клетках чувствительных к нему микроорганизмов. Синтез белка левомицетином подавляется как в размножающихся клетках, так и в стационарной культуре. Подавление белкового синтеза происходит при продолжающемся синтезе нуклеиновых кислот.

Антимикробный спектр левомецетина

Таблица 50

Микроорганизм	МПК, мкг/мл		
	наиболее чувствительные штаммы	наименее чувствительные штаммы	Сольшинство штаммов
<i>Actinomyces bovis</i>	5	20	10
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,5	64	12
<i>Bacillus anthracis</i>	0,5	5	3
» <i>mycoides</i>	2,5	3	2,5
» <i>subtilis</i>	1	5	3
<i>Borrelia recurrentis</i>	5	10	8
<i>Brucella bronchiseptica</i>	3	10	5
» <i>abortus</i>	0,1	10	5
» <i>melitensis</i>	1,56	6,25	3
» <i>suis</i>	1,56	6,25	3
<i>Clostridium botulinum</i>	3,12	>200	50
» <i>haemolyticum</i>			>500
» <i>novyi</i>			>500
» <i>perfringens</i>	1,56	>500	50
» <i>septicum</i>			>500
» <i>sporogenes</i>	1,56	>200	50
» <i>tetani</i>	0,1	>500	50
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,5	3	2
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,06	12,5	2,5
<i>Entamoeba histolytica</i>			>1000
<i>Escherichia coli</i>	3	50	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,2	3,5	2
» <i>pertussis</i>	0,2	12,5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,25	25	3
<i>Malleomyces mallei</i>	37,5		Устойчивы
<i>Micrococcus flavus</i>			1,56
<i>Mycoplasma mycoides</i>	2,5	10	—
<i>Mycobacterium phlei</i>	—	—	Устойчивы
» <i>smegmatis tuberculosis</i>	—	—	»
» <i>var. hominis</i>	—	—	»
<i>Neisseria catarrhalis</i>	0,5	2,5	1,56
» <i>gonorrhoeae</i>	0,073	6,3	1
» <i>meningitidis</i>	0,73	6,25	1,5
<i>Pasteurella multocida</i>	0,1	10	5
» <i>pestis</i>	—	—	>10
<i>Francisella tularensis</i>	0,5	10	
<i>Proteus vulgaris</i>	0,12	>250	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	1000	Устойчивы
<i>Salmonella enteritidis</i>	0,75	5	2,5
» <i>gallinarum</i>	—	—	2,5
» <i>paratyphi</i>	0,2	6	1,56
» <i>schottmuelleri</i>	0,25	5	1,56
» <i>typhimurium</i>	2,5	5	2,5
» <i>typhosa</i>	0,75	5	1,56

Микроорганизм	МПК, мкг/мл		
	наиболее чувствительные штаммы	наименее чувствительные штаммы	большинство штаммов
<i>Sarcina lutea</i>	0,5	10	1,56
<i>Serratia marcescens</i>	2,5	5	2,5
<i>Shigella</i> sp.	0,5	10	5
<i>Shigella flexneri</i>	—	—	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	10	5
<i>Streptococcus faecalis</i>	5	10	10
» <i>lactis</i>	0,75	2,5	1,56
» <i>pyogenes</i> , группа А	0,3	6	3
» » » D	1	15	12,5
<i>Trichomonas vaginalis</i>	—	—	> 1000
<i>Vibrio cholerae</i>	0,2	100	20

В настоящее время считают, что левомецетин инактивирует энзиматическую систему, катализирующую образование пептидной связи в рибосомной системе белкового синтеза. В клетке с прекратившимся под влиянием левомецетина белковым синтезом в течение длительного времени идет синтез нуклеиновых кислот. Образовавшаяся при этом ДНК стабильна, имеет то же соотношение оснований, что и ДНК в контроле. РНК, синтезированная в клетках, обработанных левомецетином, нестабильна и отличается от РНК нормальной клетки.

В последнее время левомецетин нашел применение в лабораторной практике при изучении ряда биохимических процессов. Высокая избирательность действия на белковый синтез позволяет использовать этот антибиотик для разобщения процессов синтеза высокомолекулярных соединений.

Всасывание, распределение и выведение. После приема внутрь левомецетин быстро всасывается, в результате чего в различных жидкостях и тканях организма легко создается терапевтическая концентрация препарата. Существует прямая зависимость между величиной введенной дозы и содержанием антибиотика в крови (табл. 51).

Препарат обнаруживается в крови уже через 30 минут после введения. Максимальная концентрация достигается через 2—3 часа. Через 4—5 часов уровень левомецетина в крови начинает снижаться. Терапевтическая концентрация для большинства чувствительных к левомецетину микроорганизмов составляет 4—10 мкг/мл.

При приеме внутрь левомецетин распределяется в организме неравномерно. Наибольшая концентрация антибиотика создается в печени, почках, значительно меньшая — в спинномозговой жидкости, ткани мозга. В норме левомецетин обнаруживают в ликворе в достаточных концентрациях, составляющих 30—50% его уровня в крови. Максимального уровня в спинномозговой жидкости антибиотик достигает через 4—5 часов после введения. При многодневной те-

Концентрация левомецетина в сыворотке крови
при пероральном применении

Однократная доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через					
г	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов	24 часа
0,5	7,5	2—3	3—4	1—2	< 2	—	—
1	15	4—6	8—10	5—7	3—4	2	—
1,5	22—25	10—14	10—12	5—10	3—5	2—5	—
2	30	15—20	12—15	10—12	4—5	3—4	—

Суточная доза при многократном введении		Средняя концентрация, мкг/мл	
г	мг/кг		
0,25×4	15	От 2 до 5	
0,5×4	30	» 4 » 6	
1×3	45—50	» 10 » 25	

рапии высокие концентрации левомецетина в ликворе сохраняются почти 24 часа после прекращения лечения.

Левомецетин хорошо диффундирует в ткани и жидкости организма. В плевральной, перитонеальной и синовиальной жидкостях он обнаруживается в концентрациях, составляющих 30—50% его уровня в крови. Левомецетин проникает через плаценту. В амниотической жидкости и крови плода он находится в терапевтических концентрациях. Содержание препарата в молоке матери колеблется в широких пределах (0—50% от уровня в крови матери).

При введении внутрь и местном применении терапевтическая концентрация левомецетина быстро создается в стекловидном теле, роговице, радужной оболочке, водянистой влаге глаза. В хрусталик антибиотик не проникает.

Если пероральное применение левомецетина невозможно (рвота, бессознательное состояние, плохая всасываемость при некоторых заболеваниях кишечника), его вводят внутримышечно или внутривенно. Для парентерального введения препарата используют только хорошо растворимые в воде препараты левомецетина (в СССР суццинат левомецетина).

Левомецетин достаточно хорошо всасывается при ректальном применении, однако для достижения терапевтических концентраций при этом способе требуются в 1½ раза большие дозы препарата. Антибиотик быстро выводится, благодаря чему не накапливается в организме даже при длительном применении. 75—90% антибиотика

выделяются с мочой, около 10% этого количества — в неизмененном виде, 80% — в виде лишенных антибиотической активности продуктов обмена. (табл. 52).

Т а б л и ц а 52

Выведение левомецетина из организма

Способ введения	Время выведения, часы	Выведено в % от введенного количества	
		общее количество	активная форма
Внутрь	8	50	8(5—15)
»	24	80	

Средняя концентрация левомецетина в моче при приеме 1 г препарата колеблется в пределах 30—200 мкг/мл, 2 г — 100—400 мкг/мл. У больных с нарушением выделительной функции почек (менее 400 мл мочи в день) антибиотик выводится из организма медленнее, благодаря чему высокие концентрации в крови поддерживаются 12 часов и более.

При приеме внутрь 3% введенного левомецетина выводится с желчью, причем в активной форме — около 5% этого количества. У больных с поражением печени выведение левомецетина замедляется. При циррозах печени, сопровождающихся накоплением асцита и желтухой, высокий уровень антибиотика после однократного приема 0,5 г поддерживается в течение 12 часов (20 мкг/мл вместо 0—1,2 мкг/мл в норме). У 50—78% этих больных наблюдаются обратимые поражения эритропоэза.

С калом выделяется 1—3% введенного внутрь антибиотика, частично в виде лишенных антибактериальной активности продуктов обмена. Содержание левомецетина в фекальных массах зависит от величины принятой дозы антибиотика: при дозе 30 мг/кг концентрация препарата в кале составляет 0,3 мкг/г, при дозе 75 мг/кг — 4—9 мкг/г. Кишечные бактерии гидролизуют левомецетин, превращая его в лишенные антибактериальной активности соединения, что является отрицательным фактором при лечении кишечных инфекций.

Лекарственные формы, показания и методы применения. Левомецетин эффективен при инфекциях, вызываемых грамположительными и грамотрицательными микробами (в том числе штаммами, устойчивыми к пенициллину, стрептомицину, сульфонидам), риккетсиями, спирохетами и некоторыми крупными вирусами. Его применяют для лечения брюшного тифа и паратифов, дизентерии, бруцеллеза, туляремии, коклюша, пневмоний различной этиологии, гонореи, гнойных инфекций, сыпного тифа и других риккетсиозов, трахомы, пситтакоза и др.

Назначают левомецетин внутрь в порошке или таблетках за 20—30 минут до еды. Детям в связи с горьким вкусом препарат дают в смеси с вареньем, киселем, рисовым отваром. При упорной рвоте левомецетин назначают в виде свечей, однако дозу антибиотика увеличивают при этом 1½ раза. Доза и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, возраста больного и переносимости препарата.

При приеме внутрь разовая доза для взрослых составляет от 0,25 до 0,75 г (обычно по 0,5 г на прием). В первые дни заболевания препарат можно назначать до 6 раз в сутки, при снижении температуры и улучшении общего состояния — 3—4 раза в сутки. Продолжительность лечения 7—10 дней, при заболеваниях, сопровождающихся рецидивами, — 14 дней. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 2 г, максимальная курсовая доза 20—25 г.

Детям левомицетин назначают в возрасте до 3 лет по 10—15 мг на 1 кг веса на прием 3—4 раза в сутки, от 3 до 8 лет — 0,15—0,2 г на прием, старше 8 лет — 0,2—0,4 г на прием (табл. 53).

Т а б л и ц а 53

Средние дозы левомицетина при пероральном применении

Возраст	Суточная доза	
	г	мг/кг
Взрослые:		
максимальная доза	2—2,5	30—35
минимальная »	1,5	20
Дети: 8—12 лет	1,0—1,5	50
3—8 »	0,75—1,0	50
1—3 года	0,5—0,7	50—100
6—12 месяцев	0,4—0,6	50—100
2—6 »	0,2—0,4	50—100
3—4 недели	0,1—0,2	25—50

Лечение левомицетином, как и другими антибиотиками, должно проводиться только по назначению и под наблюдением врача. При появлении побочных реакций (гиперемия и раздражение слизистой оболочки полости рта, зева, ануса, половых органов, дерматиты, кожные сыпи, диспепсические расстройства, изменения со стороны крови) лечение должно быть прекращено.

Левомицетин противопоказан при псориазе, экземе, грибковых заболеваниях, а также при повышенной чувствительности больного к препарату.

Ф о р м а в ы п у с к а. Таблетки и капсулы по 0,1; 0,25 и 0,5 г.

Эулевомицетин — стеариновый эфир левомицетина. Аморфный порошок желтовато-кремового цвета. Не растворим в воде, плохо растворим в спирте. Содержит 55% левомицетина. Препарат лишен присущего левомицетину горького вкуса.

Левомицетин стеарат *in vitro* не обладает антимикробным действием, активность антибиотика проявляется только *in vivo*, после расщепления и освобождения левомицетина. В желудочно-кишечном тракте левомицетин стеарат омыляется с образованием левомицетина, который является действующим началом препарата. Концентрация левомицетина в крови при приеме левомицетина стеарата нарастает медленнее, чем при лечении левомицетином, и при одинаковых дозах остается на менее высоком уровне. Левомицетин стеарат не полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, в

связи с чем в кишечнике длительное время сохраняется бактерио-статическая концентрация препарата.

Применяют антибиотик по тем же показаниям, что и левомицетин (дизентерия, брюшной тиф, коклюш, ангина, отиты, пневмония, риккетсиозы и др.), преимущественно в детской практике, когда введение левомицетина затруднено из-за горького вкуса. Препарат назначают внутрь. Дозы левомицетина стеарата для детей и взрослых устанавливают из расчета содержания в нем левомицетина (0,55 г левомицетина в 1 г левомицетина стеарата). Практически дозы левомицетина стеарата увеличивают в 2 раза по сравнению с дозами левомицетина. Частота приемов и длительность лечения такая же, как и для левомицетина. Если препарат применяют в виде порошка, то детям до 2—3 лет рекомендуется назначать его вместе с кашей или молочной смесью. При лечении детей особенно целесообразно применять стеарат левомицетина в виде 5% суспензии (табл. 54).

Т а б л и ц а 54

Дозы эулевомицетина для детей

Возраст	Доза левомицетина на прием	Однократная доза суспензии левомицетина стеарата
Новорожденные—1 месяц	0,08—0,1	25—40 капель
2—6 месяцев	0,01—1,15	1/2—2 чайные ложки
7 месяцев—1 год	0,15—0,2	1/2—1 чайная ложка
1—2 года	0,2	1 чайная ложка
3—8 лет	0,3—0,4	1—2 чайные ложки

Побочные реакции такие же, как и при лечении левомицетином, однако они наблюдаются значительно реже, чем при лечении левомицетином, синтомицином, эусинтомицином. При появлении осложнений снижают дозу или полностью отменяют препарат.

Ф о р м а в ы п у с к а. Порошок, таблетки по 0,25 г, гранулы (содержат 50% левомицетина стеарата и 50% сахара), 5% сладкий сироп (в 1 чайной ложке содержится 0,25 г левомицетина стеарата).

Синтомицин. Рацемическая смесь лево- и правовращающих изомеров. Белый кристаллический порошок горького вкуса, практически нерастворимый в воде, плохо растворимый в спирте. Действующим началом синтомицина является левомицетин. По спектру антимикробного действия и химиотерапевтической активности не отличается от левомицетина, применяется по тем же показаниям, но в больших дозах (по 0,5—1 г на прием). В настоящее время вместо синтомицина рекомендуют применять внутрь левомицетин — препарат менее токсичный.

Эмульсия синтомицина. Состав: 1%, 5% или 10% синтомицина, касторовое масло, специальный эмульгатор, дистиллированная вода, консервант. Вместо эмульсий синтомицина могут применяться эмульсии левомицетина.

Применяют для лечения гнойных ран, гнойно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек, сикоза, трахомы.

При гнойничковых поражениях кожи, фурункулезе, карбункулах, гнойных ранах, ожогах, кератоконъюнктивите, для лечения длительно не заживающих язв, ожогов II и III степени, трещин сосков у родильниц эмульсию наносят местно, на область поражения или рану. Сверху накладывают обычную повязку, можно с пергаментной или компрессной бумагой. При применении 1% эмульсии перевязки производят через 2—3 дня, при 10% — через 4—5 дней. Лечение продолжают до момента заживления. Хирургическое вмешательство производят по существующим показаниям с последующим лечением эмульсией синтомицина.

Для лечения трахомы используют 10% (или 1%) эмульсию синтомицина или левомецетина.

Форма выпуска. 1,5 и 10% эмульсию синтомицина выпускают в плотно закрытых банках по 10; 20; 50 и 100 г.

Синтомициновый линимент с новокаином. Эмульсию синтомицина с новокаином изготавливают по прописи:

Синтомицин — 1%.

Новокаин — 0,5%.

Эмульгатор из спиртов кашалотового жира — 10%.

Эмульгатор Т-2 — 5% (эфир полиглицерина и стеариновой кислоты).

Касторовое масло — 20%.

Вода водопроводная свежeproкипяченная — до 100%.

pH эмульсии 6,0—7,0. Добавление эмульгатора Т-2 обеспечивает получение стойкой эмульсии.

Эмульсия синтомицина с новокаином рекомендуется для местного лечения инфицированных ожоговых поверхностей и гнойных ран, сопровождающихся сильными болями. Эмульсию наносят непосредственно на раневую или ожоговую поверхность и тампонируют марлей, пропитанной эмульсией. Повязки рекомендуется менять ежедневно или через день. 1% эмульсия синтомицина хорошо переносится больными и не оказывает раздражающего действия. В ряде случаев при применении эмульсии с новокаином для лечения трофических язв, особенно язв на почве облитерирующего эндартериита, возможно ощущение жжения и боли.

Местное применение эмульсии при лечении гнойных ран и инфицированных ожогов можно сочетать с назначением левомецетина внутрь.

Форма выпуска. Препарат выпускают в плотно закупоренных стеклянных банках в различной расфасовке. Хранят в сухом помещении при температуре 2—4°.

Побочное действие левомецетина и его производных.

Левомецетин является одним из наиболее широко применяющихся в медицинской практике антибиотиков. Между лечебными и токсическими дозами антибиотика существует довольно большой разрыв. Вместе с тем уже первые исследователи, изучавшие этот антибиотик, указывали на возникновение побочных явлений при его клиническом применении.

При приеме левомецетина внутрь в ряде случаев наблюдаются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жидкий, стул. Подавляющее большинство авторов, описывающих эти расстройства, относят их за счет раздражающего действия левомецетина на слизистую оболочку пищеварительного тракта. Следует иметь в виду, что вследствие почти полного всасывания антибиотика при пероральном применении и разрушающего действия на него кишечной микрофлоры осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта возникают не часто.

Проявлением местного раздражающего действия левомецетина является аноректальный синдром, развивающийся иногда на 6—7-й день лечения. Сыпь и раздражение вокруг ануса сочетаются с колитом, проктитом и пруритом.

При лечении левомецетином могут также наблюдаться явления, связанные с суперинфекцией устойчивыми к этому антибиотику микроорганизмами.

Аллергические реакции в виде сыпи (иногда эритематозного типа) развиваются редко (у 0,5—1,5% больных) и протекают легко.

При массивной терапии левомецетином брюшного тифа иногда наблюдаются реакции бактериолиза Яриш-Герксхеймера, выражающиеся в резком падении артериального давления, тахикардии, снижении или повышении температуры.

Наиболее серьезным осложнением левомецетинотерапии является токсическое действие этого антибиотика на кроветворную систему (лейкопения или агранулоцитоз, апластическая или гипопластическая анемия), тромбопеническая пурпура. Токсические явления со стороны кроветворных органов связывают с наличием в молекуле левомецетина ароматической группы.

Различают два типа поражения эритропоэза при лечении левомецетином: 1) обратимые повреждения кроветворения, проявляющиеся в уменьшении числа эритроцитов, замедлении скорости их созревания, снижении числа ретикулоцитов, нарушении синтеза гемоглобина, 2) апластическая анемия с прогрессирующим, необратимым течением, заканчивающаяся смертью больных. Переход обратимых токсических реакций подавления эритропоэза в необратимую апластическую анемию зависит от продолжительности лечения, дозы препарата, индивидуальной чувствительности больного и ряда других факторов.

Токсическое действие левомецетина на систему кроветворения чаще всего проявляется при длительном применении больших доз антибиотика. При тщательном наблюдении за состоянием больных, ограничении препарата в отношении величины доз и продолжительности курса лечения можно избежать возникновения тяжелого повреждения кроветворения. Считается, что левомецетин безопасен при применении в суточной дозе 30—50 мг/кг в течение 10 дней. Длительное лечение следует осуществлять под постоянным контролем крови (каждые 2 дня) и при установлении первых проявлений токсического действия препарата отменять его. К числу первых признаков поражения костного мозга относятся падение числа ретикулоцитов и гранулоцитопения. Появление этих побочных реакций не всегда зависит от величины применяемых доз. Описаны случаи геморрагической пурпуры, развившейся у детей после применения небольших доз антибиотика (35 мг/кг). В возникновении повреждений системы кроветворения большую роль играют процессы сенсбилизации, как это имеет место в патогенезе других медикамен-

тозных агранулоцитозов. Нарушение кроветворения, вызываемое левомицетином, рассматривают не только как результат токсического действия антибиотика, но и как косвенные явления, обусловленные сенсibilизацией клеток костного мозга и циркулирующих элементов крови к антигенам, образовавшимся вследствие соединения этого препарата с белками крови.

Левомицетин, как правило, следует применять в условиях больницы или под строгим врачебным контролем в дозах, не превышающих 50 мг на 1 кг веса у детей и 2 г в сутки у взрослых. С осторожностью следует применять левомицетин у больных с нарушениями кроветворения, при заболеваниях печени и почек. Во избежание наслоения действия противопоказано сочетание антибиотика с препаратами, вызывающими угнетение кроветворения (препаратами мышьяка, сульфонидами, цитостатиками и др.).

Токсическое действие левомицетина не ограничивается нарушениями гемопоэза. Препарат в ряде случаев вызывает нарушения со стороны центральной нервной системы, выражающиеся в психомоторных расстройствах, спутанности сознания, зрительных и слуховых галлюцинациях. Психические расстройства чаще возникают при применении рацемических препаратов (синтомицин). Многие авторы объясняют нейротоксическое действие левомицетина наличием в его молекуле ароматической нитрогруппы, тем более, что побочные реакции, сопровождающие иногда лечение этим препаратом, в определенной степени сходны с явлениями, наступающими при отравлении нитропроизводными бензола.

Большая токсичность синтомицина по сравнению с левомицетином зависит от того, что синтомицин состоит из двух изомеров, из которых только один обладает терапевтическими свойствами, второй же, являясь балластом, лишь способствует усилению токсического действия.

Обычно считают, что психомоторные расстройства связаны с прямым действием левомицетина на центральную нервную систему. Однако возникновение их в ранние сроки (в первые часы после начала лечения) свидетельствует о том, что в генезе этих явлений могут играть роль и эндотоксины бактерий, освобождающиеся при лизисе микробов под действием препарата. Необходимо отметить, что нейротоксические реакции встречаются очень редко и чаще всего связаны с передозировкой препарата.

Одним из возможных проявлений побочного действия левомицетина является расстройство кровообращения (адинамия, цианоз, падение кровяного давления). Предполагают, что возникновение этих реакций обусловлено токсическим действием антибиотика непосредственно на сердечную мышцу и кору надпочечников. Даже при введении небольших доз левомицетина у экспериментальных животных и здоровых людей снижаются частота и вольтаж электрокардиограммы, сглаживается интервал S — T, что свидетельствует о развитии миокардиодистрофии сердца.

Приведенные данные о возможности развития тяжелых осложнений свидетельствуют о необходимости соблюдения осторожности при лечении левомицетином. Назначать антибиотик следует лишь по строгим показаниям, ограничивая его применение случаями, когда нельзя добиться аналогичного эффекта при лечении другими препаратами (брюшной тиф и другие тяжелые сальмонеллезы, менингиты и пневмонии, вызываемые *H. influenzae*, устойчивыми к действию ампициллина и др.). В связи с опасностью тяжелого

поражения кроветворения целесообразно применять левомецетин при так называемых малых инфекциях (острые респираторные инфекции, ангины), с профилактической целью. Максимальная суточная доза левомецетина не должна превышать 2 г, а продолжительность курса лечения ограничивается 10 днями.

ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Группа тетрациклинов объединяет несколько близких по химическому строению и биологическим свойствам антибиотиков.

Первый представитель этой группы — хлортетрациклин (ауреоминин, биоминин) был выделен в 1945 г. из культуральной жидкости *Str. aureofaciens*. Этот лучистый грибок обладает способностью продуцировать, кроме хлортетрациклина, тетрациклин, деметилхлортетрациклин и фунгистатический антибиотик. Первые экспериментальные и клинические работы, характеризующие активность хлортетрациклина, относятся к 1948 г.

В 1949 г. из культуральной жидкости *Str. rimosus* был выделен второй тетрациклиновый антибиотик — окситетрациклин (террамицин). В медицинской практике его начали использовать уже в 1950 г.

Тетрациклин был получен в 1952 г. химическим путем (восстановительным дегалондированием хлортетрациклина).

Основой молекулы тетрациклиновых антибиотиков является полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым названием тетрациклин. В химическом отношении различие между хлортетрациклином и окситетрациклином состоит в том, что хлортетрациклин в 7-м положении содержит хлор, а окситетрациклин в 5-м положении — гидроксильную группу. Тетрациклин в отличие от хлортетрациклина и окситетрациклина не имеет атома хлора в 7-м положении и гидроксильной группы в 5-м положении.

Большой интерес представляют карбоксамидные производные тетрациклинов, полученные на основе аминометилирования исходного продукта. Эти препараты характеризуются высокой растворимостью в воде при широком колебании значений pH (2,0—8,5). К соединениям этого типа относится тетрациклин для парентерального применения — ролитетрациклин (синонимы: реверин, велациклин, пирролидинометилтетрациклин и др.), который в первые часы после внутривенного или внутримышечного введения создает в крови более высокие концентрации, чем солянокислый тетрациклин.

В Советском Союзе получены аминометильные производные тетрациклина, родственные ролитетрациклину: N-глицинометилтетрациклин (см. Гликоциклин), N-морфолинметилтетрациклин (см. Морфоциклин).

Тетрациклины представляют собой желтые кристаллические вещества, устойчивые в твердом состоянии. Они обладают амфотерными свойствами, на чем основана способность этих антибиотиков образовывать соли с органическими и неорганическими кислотами, щелочными и щелочноземельными металлами. Образуют нерастворимые комплексы с катионами многовалентных металлов, борной кислотой, солями α -оксикарбоновых кислот (глюконовая, яблочная, лимонная и др.). В определенных условиях растворы тетрациклинов флюоресцируют.

Тетрациклины хорошо растворимы в этиленгликоле, пиридине, кислотах и щелочах, значительно хуже в органических растворителях, плохо растворимы в воде (табл. 55).

Таблица 55
Растворимость тетрациклинов в воде

Антибиотик	Растворимость в воде (мг/мл) при 28°	
	свободное основание	хлоргидрат
Тетрациклин	1,7	10,9
Окситетрациклин	0,6	6,9
Хлортетрациклин	0,55	8,6
Ролитетрациклин	1250 при 18° и pH 1,5—5,8	

Устойчивость тетрациклинов при различных значениях pH в зависимости от строения антибиотика колеблется в широких пределах. Они наиболее устойчивы в кислой среде, в щелочной их активность быстро снижается. Самым лабильным в щелочных средах является хлортетрациклин. Наиболее устойчив в кислой среде тетрациклин (табл. 56—58).

Таблица 56
Продолжительность 50% инактивации водных растворов тетрациклинов

Антибиотик	Температура	Время, в течение которого антибиотик инактивируется на 50% при pH раствора				
		1,0	2,5	7	8,5	13,0
Тетрациклин	22—25°	—	12 дней	3 дня	12 часов	—
	37°	—	—	>24 часов	—	—
	100°	1 минута	15 минут	—	—	7 минут
Окситетрациклин	22—25°	>30 дней	—	7 дней	—	—
	37°	~4,5 дня	~5,5—12 дней	26 часов	33 часа	—
	100°	4,5 минуты	—	—	—	2 минуты
Хлортетрациклин	22—25°	—	14 дней	10 часов	4 часа	—
	37°	—	24 часа	4—5 часов	—	—
	100°	2 минуты	—	—	—	0,3 минуты

Антимикробное действие. Тетрациклины являются антибиотиками широкого спектра действия. Высокоактивны *in vitro* в отношении большого числа грамположительных и грамотрицательных

Т а б л и ц а 57

Зависимость инактивации водных растворов тетрациклинов от рН среды (количество инактивируемого препарата в процентах)

Антибиотик	Время, часы	% при рН 7,0	% при рН 8,0
Тетрациклин	10	2	36
	24	42	82
Окситетрациклин	10	34	25
	24	66	75
Хлортетрациклин	10	65	95
	24	95	99,7

Т а б л и ц а 58

Стабильность водных растворов тетрациклинов (сохранение 100% активности)

Антибиотик	рН	Температура	Продолжительность сохранения активности, дни
Тетрациклин	3—5,2	От 20 до 37°	6
Окситетрациклин	1—2,5	» 5—25°	30
Хлортетрациклин	2,9	4°	23

микробов, риккетсий, крупных вирусов и простейших. Мало или совсем не активны в отношении *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также большинства грибов и мелких вирусов. Недостаточно активны в отношении кислотоустойчивых бактерий (табл. 59). По активности в отношении грамположительных микробов уступают пенициллину и примерно равны левомецетину.

Большинство грамположительных микробов чувствительно к концентрации тетрациклинов 1 мкг/мл и менее, большинство грамотрицательных — к 1—25 мкг/мл. Рост протей и синегнойной палочки задерживается при концентрациях не меньше 125—250 мкг/мл. Минимальная подавляющая концентрация тетрациклинов для патогенных лептоспир колеблется в пределах 1—5 мкг/мл, для возбудителя листериоза — в пределах 5—10 мкг/мл. Гибель спирохет среднеазиатского возвратного тифа наблюдается при воздействии 10—100 мкг/мл. Амебостатическое действие проявляется при концентрации 32—250 мкг/мл. В дозе 25—250 мкг/мл тетрациклины задерживают развитие в куриных эмбрионах вирусов группы пситтакоза — лимфогранулемы и удлиняют латентный период размножения вируса гриппа типа D.

Антибиотические спектры индивидуальных тетрациклинов очень близки между собой, несколько отличаясь *in vitro* в отношении ря-

Антимикробный спектр тетрациклинов

Таблица 59

Микроорганизм	МПК, мкг/мл		
	хлортетрациклин	тетрациклин	окситетрациклин
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2—0,9	0,39—0,78	0,15—0,8
» <i>albus</i>	0,2—2,0	2,0	0,15—0,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,02—1,2	0,24	0,08—3,1
» <i>haemolyticus</i>	0,01—3,0	—	0,03—2,5
» <i>viridans</i>	0,05—1,5	—	0,1—3,0
» <i>faecalis</i>	0,05—1,0	0,39—2,0	0,1—3,0
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,05—3,0	1,5	0,02—3,0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,08—3,1	0,2—3,1	0,08—3,1
» <i>meningitidis</i>	0,02—3,0	0,004—3,0	0,004—3,0
» <i>catarrhalis</i>	0,09—2,0	0,09—1,56	0,09—2,5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,025—3,0	0,005—2,0	0,18—3,0
<i>Sarcina lutea</i>	0,07—0,19	0,39	0,25—0,39
<i>Bacillus subtilis</i>	0,02—1,56	0,19—0,39	0,07—0,4
» <i>anthracis</i>	0,25—3,12	3,12	3,12
<i>Clostridium tetani</i>	0,1—1,6	0,31	0,1—6,4
» <i>perfringens</i>	0,01—6,4	0,31	0,009—0,5
» <i>oedematiens</i>	0,1—0,4	0,8	0,8
» <i>septicum</i>	0,01—0,03	—	0,05
» <i>sporogenes</i>	0,01—1,0	0,62	0,07—6,4
» <i>botulinum</i>	0,1—1,0	—	0,05—1,0
<i>Escherichia coli</i>	0,8—6,0	1,1—3,0	0,1—6,0
<i>Salmonella typhosa</i>	0,4—4,0	1,5—2,3	0,2—1,5
» <i>paratyphi</i>	0,78—7,0	1,56	1,56—7,0
» <i>typhimurium</i>	1,56—12,5	1,25	3,0—6,25
<i>Salmonella enteritidis</i>	2,5	2,5	3,0
» <i>schottmuelleri</i>	0,8—3,1	2,34	3,1
<i>Shigella dysenteriae</i> Flexneri	0,1—6,0	1,2—7,0	0,18—3,1
» <i>dysenteriae</i> Sonne	0,1—10,0	0,75—1,56	1,0—12,5
<i>Vibrio cholerae</i>	0,1—8,0	0,15—1,0	0,2—16,0
<i>Proteus vulgaris</i>	3,0—450	3,0 > 10	3,0—500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,0—250	2,0 > 32	2,0—125
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,19—1,56	0,19—3,12	0,19—3,12
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,3—6,3	0,3—3,1	0,3—3,1
» <i>pertussis</i>	0,1—5,0	0,1—0,8	0,4—5,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,29—5,0	0,58—0,78	0,5—6,3
<i>Pasteurella pestis</i>	—	5,0	10,0
<i>Brucella bronchiseptica</i>	0,29—3,12	0,39—0,78	0,39—1,5
» <i>suis</i>	0,04—6,25	0,19—0,39	0,4—0,8
» <i>melitensis</i>	0,04—6,25	0,25—0,5	0,5—1,0
» <i>abortus bovis</i>	0,04—6,25	0,25	0,5
<i>Candida albicans</i>	> 100	> 100	> 100
<i>Entamoeba histolytica</i>	30—60	—	25

да микроорганизмов. Активность их в отношении грамположительных микробов в большинстве случаев уменьшается в ряду хлортетрациклин — тетрациклин — окситетрациклин. Многие штаммы грамотрицательных бактерий несколько более чувствительны к тетрациклину, чем к хлортетрациклину. Из трех тетрациклинов окситетрациклин является наиболее активным амебоцидным агентом, он превосходит хлортетрациклин по своему действию на некоторые риккетсии (*Rickettsia akari*, *R. burneti*) и подавляет рост *Pseudomonas aeruginosa* в концентрациях, более низких, чем другие тетрациклины. Наибольшие различия в чувствительности к трем тетрациклинам обнаружены среди штаммов грамотрицательных бактерий.

Цифры, характеризующие сравнительную антимикробную активность тетрациклинов *in vitro*, в значительной степени зависят от метода ее определения. Так, при посеве испытуемого штамма штрихом на агар с известной концентрацией антибиотика (метод диффузии в агар) их активность примерно одинакова при рН агара 7,8; при рН 6,0 более активен хлортетрациклин. Меньшая антимикробная активность хлортетрациклина в ряде случаев связана в значительной степени с его низкой стабильностью в питательных средах.

Несмотря на определенные количественные различия в действии отдельных тетрациклинов на некоторые виды микробов *in vitro*, они не имеют существенного значения в терапии. Как правило, в клинике при лечении тех или иных заболеваний выявить преимущественную активность одного из тетрациклинов перед другими не удастся.

Т а б л и ц а 60

Бактериостатические и бактерицидные концентрации тетрациклина

Микроорганизм	Концентрация тетрациклина, мкг/мл	
	бактериостатическая	бактерицидная
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,8	50
<i>Bacillus subtilis</i>	0,2	0,4
<i>Escherichia coli</i>	1,6	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,4	12,5
<i>Salmonella typhosa</i>	1,6	50
<i>Shigella sonnei</i>	0,8	50
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2	12,5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<0,2	6

Тетрациклины в обычно применяемых концентрациях действуют бактериостатически. Их бактерицидное действие на некоторые микроорганизмы проявляется лишь при концентрациях, в 30—60 раз превышающих бактериостатические (табл. 60).

Минимальная подавляющая рост микробов концентрация тетрациклинов обычно учитывается после 18—24 часов инкубации посевов с антибиотиками. При удлинении срока инкубации МПК резко

возрастает и приближается к бактерицидной. Это связано с низкой стабильностью тетрациклинов в условиях термостата в слабощелочной среде.

Цифры, характеризующие антибактериальную активность тетрациклинов, зависят от состава, рН питательной среды, наличия в ней неорганических солей, некоторых витаминов и других факторов. Тетрациклины более активны в кислой, чем в щелочной среде.

Одновалентные катионы несколько повышают активность тетрациклинов. Двух- и трехвалентные металлы (железо, алюминий, медь, никель, кальций и др.), образуя с этими антибиотиками плохо растворимые в воде внутрикомплексные соединения, снижают их активность. Бактериальные фильтраты *Proteus*, *Pseudomonas* и некоторых других микроорганизмов инактивируют эти антибиотики. Активность тетрациклинов уменьшается также в присутствии гомогенатов печени, почек, легких и других органов. Специфические, инактивирующие тетрациклины ферменты бактерий не обнаружены.

Различные тетрациклины по-разному связываются белками сыворотки (табл. 61).

Т а б л и ц а 61

Связывание тетрациклинов белками сыворотки
при температуре 37° (in vitro)

Антибиотик	Связанная часть (%) при концентрации	
	10 мкг/мл	5 мкг/мл
Тетрациклин	23	25
Окситетрациклин	22	24
Хлортетрациклин	64	69
Ролитетрациклин	45	50

Вопрос об антимикробной активности связанной белками части тетрациклинов окончательно не выяснен. Имеются данные, указывающие на то, что *in vitro* антибактериальное действие тетрациклинов в присутствии сыворотки снижается, а связанная белками часть биологически неактивна. Вместе с тем *in vivo* связь тетрациклинов с белками является непрочной и, по-видимому, обратимой.

Тетрациклины действуют на вне- и внутриклеточно расположенные микроорганизмы. Влияние антибиотиков этой группы на внутриклеточно расположенного возбудителя подтверждено экспериментально и в клинике при лечении инфекций, вызываемых бруцеллами и крупными вирусами.

Степень чувствительности микробов к тетрациклинам зависит от их функционального состояния. Молодые, быстро размножающиеся культуры более чувствительны к действию антибиотиков, чем находящиеся в фазе покоя. При переходе из фазы покоя в фазу интенсивного деления чувствительность микробов к тетрациклинам резко повышается. Действие на размножающиеся бактерии сопровождается заметными изменениями морфологии клеток. У микробов, находящихся в стадии покоя, морфологических изменений при контакте с тетрациклинами не отмечено.

Устойчивость микроорганизмов к тетрациклинам *in vitro* развивается медленно по пенициллиновому типу. Общим правилом для большинства видов микроорганизмов является медленное нарастание устойчивости при первых 10—18 пассажах и более быстрое и неравномерное — в дальнейшем. При пассажах на агаре удается получить большую устойчивость, чем в бульоне. Скорость возрастания устойчивости зависит от индивидуальных особенностей штамма. С трудом, очень медленно и незначительно адаптируются к тетрациклинам бруцеллы, *Klebsiella pneumoniae* и некоторые другие микроорганизмы. Резистентные формы, как правило, утрачивают устойчивость после ряда пересевов на среды, не содержащие антибиотика.

В условиях *in vitro* резистентность микробов к одному из тетрациклинов сопровождается перекрестной устойчивостью к другим антибиотикам этой группы, что объясняется близостью их химического строения и механизма действия. Практически не обнаруживаются штаммы микроорганизмов, сохранившие чувствительность к одному из тетрациклинов при развитии устойчивости к другому. У штаммов, резистентных к тетрациклинам, нередко отмечается устойчивость к левомецетину.

Основной причиной нарастания числа резистентных к тетрациклинам микробов в клинике, по-видимому, является селекция естественно существующих устойчивых вариантов, отбору которых способствует гетерогенность в пределах штамма, выражающаяся в неоднородной чувствительности их к данному антибиотику. Чаще всего устойчивые к тетрациклинам штаммы обнаруживаются среди стафилококков и возбудителей желудочно-кишечных инфекций. В настоящее время около 70% штаммов стафилококков, выделяемых от госпитализированных больных, являются тетрациклиноустойчивыми. Возникновение устойчивости к тетрациклинам не всегда находится в прямой зависимости от продолжительности лечения и применяемой дозы препарата. У одних больных устойчивые стафилококки начинают выделяться вскоре после начала лечения, у других даже при длительном применении антибиотиков чувствительность возбудителя не изменяется. Несмотря на более частое обнаружение устойчивых штаммов у длительно лечившихся больных, установить непосредственную зависимость между интенсивностью применения тетрациклинов и частотой выделения резистентных микробов не всегда удается.

Часто встречаются тетрациклиноустойчивые штаммы и среди микробов кишечной группы. Количество устойчивых к тетрациклинам штаммов дизентерийных бактерий неодинаково в разных городах Советского Союза. От больных хронической дизентерией устойчивые штаммы выделяются в 2 раза чаще, чем от больных острой дизентерией.

В последние годы наблюдается нарастание числа устойчивых к тетрациклинам штаммов гемолитических стрептококков. У 12—20% штаммов этого микроорганизма чувствительность к тетрациклиновым антибиотикам колеблется в пределах 10—100 мкг/мл, т. е. по сравнению с первыми годами их применения уменьшилась в 20—100 раз. Та же тенденция наблюдается и для пневмококка. Как правило, устойчивые к тетрациклинам штаммы гемолитического стрептококка и пневмококка сохраняют высокую чувствительность к пенициллину и эритромицину.

Одним из возможных путей борьбы с устойчивостью микроорганизмов является использование для лечения сочетаний антианти-

ков с различным механизмом антимикробного действия. Синергидными чаще всего являются комбинации тетрациклинов с олеандомицином, эритромицином. Синергизм тетрациклинов и стрептомицина обнаружен в отношении штаммов микробов, устойчивых к стрептомицину. Следует учитывать, что результаты, полученные при изучении комбинаций тетрациклинов с другими антибиотками *in vitro*, не всегда подтверждаются в клинике. Сочетания тетрациклина с пенициллином с отчетливым антагонизмом *in vitro* оказываются иногда синергидными в условиях организма больного.

Механизм действия. В основе антибактериального действия тетрациклинов лежит подавление белкового синтеза. Сильное торможение тетрациклинами синтеза белка было обнаружено в опытах с мечеными аминокислотами. Оказалось, что антибиотики этой группы в бактериостатических концентрациях тормозят включение меченых аминокислот в белки. Положение о преимущественном действии тетрациклинов на белковый синтез хорошо согласуется с их высокой активностью в отношении размножающихся бактерий и с большим сходством антибиотических свойств тетрациклинов и левомицетина, механизм действия которого основан на подавлении синтеза белка. Подобно пенициллину и стрептомицину тетрациклины адсорбируются микробной клеткой, нарушая ее проницаемость. В концентрациях, в 10 раз превышающих бактериостатические, они обладают способностью тормозить синтез мукопептида клеточной стенки.

Имеются попытки связать биологическую активность тетрациклинов с их способностью образовывать прочные внутрикомплексные соединения (хелаты) с двух- и трехвалентными катионами (магния, марганца, железа и др.). В результате взаимодействия тетрациклинов и катионов происходят связывание и, следовательно, удаление металлов — кофакторов — из ферментных систем. Например, установлено, что угнетение нитроредуктазы обусловлено взаимодействием тетрациклинов с ионами марганца, а подавление процесса фосфорилирования — связыванием ионов магния. Однако представление о том, что в основе антимикробной активности тетрациклинов лежит их способность «исключать» из обмена веществ металлы, является упрощенным.

Следует подчеркнуть, что угнетение ферментативных процессов под действием тетрациклинов, так же как изменение проницаемости клеточной стенки, не может быть первопричиной их антибактериальной активности. Все эти изменения выявляются только при применении концентраций, во много раз превышающих бактериостатические (100—500 мкг/мл).

Подавление белкового синтеза является наиболее вероятным механизмом антибактериальной активности тетрациклинов, соответствующим представлению о них как о бактериостатических веществах, обладающих сходным спектром и механизмом действия.

Всасывание, распределение и выведение. Тетрациклины чаще всего назначают внутрь, однако эти антибиотики, их производные и лекарственные формы можно вводить внутримышечно, внутривенно, в полости, применять местно. Максимальная концентрация (7—8 мкг/мл) тетрациклинов в крови создается через 2—3 часа после перорального применения, удерживается на этом уровне 6—8 часов, снижаясь до 0,4—2 мкг/мл к 12—18 часам. Активные терапевтические концентрации в крови поддерживаются при введении внутрь 250—500 мг препаратов каждые 6—8 часов.

При приеме внутрь тетрациклины всасываются не полностью, определенная часть выделяется неизменной с калом. Оптимальные условия всасывания наблюдаются при применении однократной дозы 250—500 мг (концентрация антибиотика в сыворотке крови 1,5—2 мкг/мл). При увеличении дозы уровень тетрациклинов в крови повышается, однако это сопровождается и большим их выделением. Имеются определенные различия в скорости всасывания отдельных тетрациклинов. На первом месте по скорости всасывания после приема внутрь стоит тетрациклин, за ним следуют окситетрациклин и хлортетрациклин. Концентрация тетрациклинов в крови снижается постепенно. При использовании одинаковых доз уровень в крови падает на 50% через 5 часов после приема внутрь хлортетрациклина, через 8 часов — после приема окситетрациклина и через 9 часов — после приема тетрациклина. Для большинства чувствительных к тетрациклинам микроорганизмов за среднюю терапевтическую принимают концентрацию антибиотика в крови, равную 0,5—1,5 мкг/мл (табл. 62).

Таблица 62

Средние концентрации тетрациклина в сыворотке крови при приеме внутрь

Доза		Концентрация в крови (мкг/мл) после введения через				
г	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов
Однократное введение:						
0,25	4	0,7—1,3	1,0—1,4	0,7—1,0	0,4—0,6	0,3—0,4
0,5	7,5	1,0—1,4	1,5—1,8	1,0—1,3	0,8—1,0	0,6
1,0	15	1,4—2,3	2,5—3,5	2,0—4,0	1,5—2,5	0,5—2,0
2,0	30	1,0—3,0	3,0—8,0	3,0—6,0	2,0—3,0	1,0—3,0
Многократное введение:		Средняя концентрация от 1,5 до 3				
0,25×4		» » » 2 » 4				
0,5×4						

При многократном применении в зависимости от величины доз и интервалов между приемами возможна кумуляция антибиотика.

При парентеральном применении тетрациклинов выявляются следующие преимущества:

1) лучшее всасывание и уменьшение потерь, неизбежных в результате неполного всасывания при приеме внутрь;

2) быстрое достижение высоких концентраций в крови при незначительных индивидуальных колебаниях;

3) значительное уменьшение доз и снижение процента побочных реакций.

При внутривенном введении максимальные концентрации в крови достигаются очень быстро. Уровень тетрациклинов в крови в

Средние концентрации тетрациклина в сыворотке крови при внутривенном введении

	Однократная доза		Продолжительность введения	Концентрация в крови (мкг/мл) после введения через						
	г	мкг/кг		1/2 часа	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов	24 часа
Взрослые	0,1	1,4	2 минуты и более	—	0,8—3,0	0,6—2,0	1,2—1,4	Следы	—	—
	0,25	4	То же	5—25	4—10	3—7	2—6	1—4	1—3	0,2—2
	0,5	7,5	»	10—40	6—10	4—6	4—5	1,5—4	2—3	0,5—1
Дети:	Капельное вливание 0,5	7,5	6 часов	1—5	6—8	4—10	4—10	—	—	—
		10	—	6,7—9,2	4,8—8,1	2,9—4,6	3	2	1,2—2,1	—
		10	—	12—16	8—9,5	5,8—7	4,2—5	3—3,5	2—3,5	0,5—1
3—7 лет	—	10	—	10—13	5,5—6,2	4—5,2	3,5—4	1,8—2,8	0,5—1,5	

Средние концентрации тетрациклина в сыворотке крови при внутримышечном введении

	Однократная доза		Концентрация в крови (мкг/мл) после введения через						
	г	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов	13—16 часов	17—24 часа
Взрослые	0,1	1,4	0,6—1,6	1,0—2,0	0,6—2,0	0,8—1,3	—	—	—
	0,25	4,0	1,0—3,5	2,5—3,6	1,5—2,5	1,0—2,5	1,0—2,0	0,6—1,5	0,6—1,0
	—	10	1,5—5,0	0,5—5,0	0,8—2,5	0,2—2,0	0,5—2,0	—	1,0—1,5

первые 30 минут колеблется в широких пределах. Через 1 час после введения их концентрация в крови более чем в 2 раза превышает таковую при приеме тех же доз тетрациклинов внутрь. Уровень в крови после внутривенного введения хлортетрациклина снижается на 50% от максимальной концентрации через 5—6 часов, после введения тетрациклина — через 8—9 часов, после введения окситетрациклина — через 9—10 часов. Практически для внутривенного введения используют в настоящее время тетрациклин и его амниометилные производные (гликоциклин и морфоциклин). При внутривенном введении тетрациклина в дозе 250 мг в крови в течение 10 часов и более сохраняются терапевтические концентрации (табл. 63).

Внутримышечно тетрациклины вводят в дозе 100—250 мг. При этом способе введения они быстро всасываются и обнаруживаются в оптимальной концентрации в крови через 1—2 часа после введения (табл. 64).

Тетрациклины вводят также в виде растворов в полости (внутрибрюшинно, внутриплеврально). При эмпиеме легких тетрациклиновые антибиотики вводят внутриплеврально в дозе 100—200 мг в 40—100 мл растворителя после отсасывания гноя. Внутрибрюшинно (125—500 мг в 5—20 мл растворителя) тетрациклины применяют редко.

Тетрациклины хорошо всасываются при применении их в виде аэрозолей и ректальных свечей.

Тетрациклиновые антибиотики плохо проникают в спинномозговую жидкость. Концентрация их в ликворе при парентеральном введении составляет 5—10% содержания в крови. При заболеваниях мозга и его оболочек содержание тетрациклинов в ликворе повышается (15—30% от уровня в сыворотке).

В терапевтических концентрациях тетрациклины обнаруживаются в плевральной жидкости (25—75% от уровня в крови). Концентрация их в асцитической жидкости составляет 50—100% уровня в крови, в синовиальном экссудате — 60—100% концентраций в крови при внутривенном введении антибиотиков. Тетрациклины проникают через плаценту и в терапевтических концентрациях обнаруживаются в крови плода. Концентрация антибиотиков в крови пупочной вены и амниотической жидкости составляет 10—50% уровня в крови матери (табл. 65).

Т а б л и ц а 65

Содержание тетрациклинов в крови матери и пупочной вене плода

Метод введения	Однократная доза, г	Концентрация (мкг/мл) в крови матери через		Концентрация (мкг/мл) в крови пупочной вены через	
		2 часа	4 часа	2 часа	4 часа
Внутривенно	0,5	5,0—8,5	3,3	1,8—2,6	2,9
Внутрь	0,5	0,48	0,7—3,1	0,25	0,4

Высокого уровня достигает содержание тетрациклинов в молоке (50—100% концентрации в материнской крови). С молоком матери грудной ребенок может получить до 1—2 мг антибиотика в день, что приблизительно соответствует 5% средней терапевтической дозы.

В значительных концентрациях обнаруживают тетрациклины в печени, почках, легких. Содержание их в легочной ткани может превышать уровень в крови (в легких до 20 мкг/г, в крови 1,5 мкг/мл). Тетрациклины накапливаются в костях, воспаленной и опухолевой тканях. При нормальной функции печени они в высоких концентрациях обнаруживаются в желчи. Уровень тетрациклина, окситетрациклина и хлортетрациклина в желчи в 5—10 раз превышает их содержание в крови. При нарушении функции печени содержание тетрациклинов в желчи снижается.

Тетрациклиновые антибиотики из организма выводятся в основном с мочой и испражнениями. При приеме внутрь тетрациклины выделяются с калом в значительных количествах. Количество выделенного антибиотика зависит от величины применяемой дозы. При однократной дозе тетрациклина 250 мг концентрация его в кале составляет 70—200 мкг/г, при дозе 500 мг — от 200 до 600 мкг/г и более, при дозе 1—2 г — от 8000* до 2000 мкг/г. Среднее количество выводимого с калом антибиотика составляет 20—50% принятой дозы.

При внутривенном применении количество выводимого с калом тетрациклина значительно меньше (6—10% введенной дозы), чем при приеме внутрь. Концентрация тетрациклиновых антибиотиков в кале при этом составляет около 10% уровня, наблюдаемого при пероральном применении, и обычно не превышает 5—20 мкг/г. Тетрациклины выводятся из организма почками путем клубочковой фильтрации. С мочой выделяется около 10—25% антибиотика, принятого внутрь, и 20—70% дозы, введенной внутривенно (табл. 66).

Т а б л и ц а 66

Выведение тетрациклинов из организма при пероральном и парентеральном применении

Метод введения	Время выведения, часы	Количество выделенного антибиотика, % введенной дозы		
		тетрациклин	окситетрациклин	хлортетрациклин
Внутри	12	10—25	6—18	5—19
	24	15—30	10—25	10—25
	48	18—33	10—30	10—25
	72	20—35	—	—
Внутримышечно		40—60	40—60	—
Внутривенно	96	60	70	18

При нарушении выделительной функции почек экскреция тетрациклинов уменьшается, а концентрация их в крови увеличивается. Так, при олигурии (менее 400 мл мочи в день) время, в течение которого концентрация тетрациклина и окситетрациклина в крови снижается наполовину, удлиняется с 5,5 до 50—100 часов. В тех же условиях выделение хлортетрациклина удлиняется незначительно (с 5,6 часа до 7—11 часов). В связи с этим у больных с нарушением выделительной функции почек хлортетрациклин можно на-

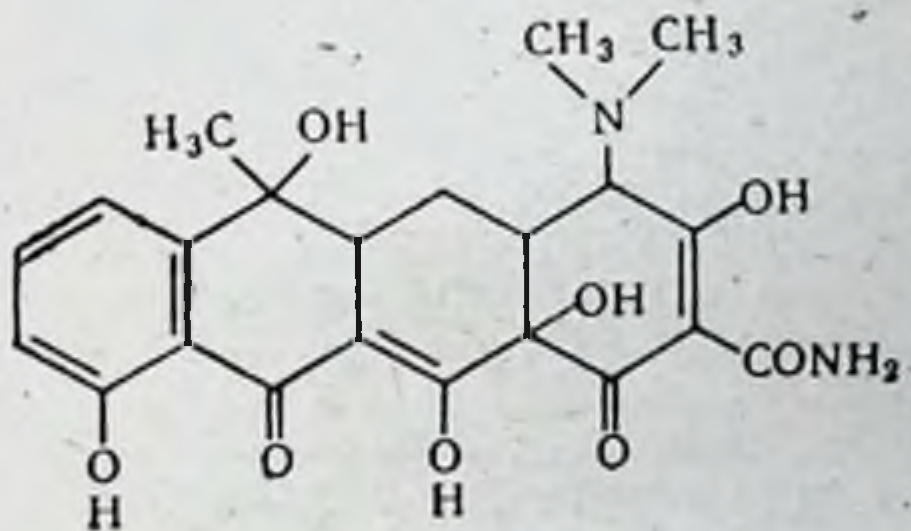
значать в больших дозах, чем тетрациклин. Нарушение выведения тетрациклиновых антибиотиков зависит от степени поражения почек: чем больше повреждена выделительная функция, тем меньше выделяется антибиотика.

Сопоставление свойств трех антибиотиков группы тетрациклинов показывает, что наихудшими показателями с точки зрения всасывания и распределения в организме обладает хлортетрациклин, он же является наиболее токсичным препаратом. Поэтому, как правило, этот антибиотик следует заменять тетрациклином или окситетрациклином.

ТЕТРАЦИКЛИН

Синонимы: Achromycin, Ambramycin, Bristacyclin, Deschlorbiomycin, Cyclomycine, Hostacyclin, Panmycin, Polycycline, Steclin, Tetrabon, Tetracyn, Tetradecin, Thuricyclin, Umetracil, Vupeniciclina.

Тетрациклин может быть получен химическим методом — дехлорированием (удалением атома хлора из молекулы хлортетрациклина) и биосинтетически в условиях направленной ферментации. Производителем тетрациклина, как и хлортетрациклина, является *Str. aureofaciens*. Выпускают препарат в виде основания и хлоргидрата.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{22}H_{24}O_8N_2$.

Молекулярный вес 444,4

Основание тетрациклина представляет собой светло-желтый кристаллический порошок без вкуса и запаха, слегка гигроскопичный. Молекула тетрациклина может содержать до 6 молекул воды. Температура плавления безводного препарата $170-173^\circ$. Растворимость в воде 1,7 мг/мл при температуре 28° . Хорошо растворим в метиловом спирте, пиридине, формамиде, этиленгликоле. Плохо растворим в эфире и петролейном эфире, бензоле. Обладает амфотерными свойствами, образуя соли с неорганическими и органическими кислотами, щелочными и щелочноземельными металлами.

Хлоргидрат тетрациклина представляет собой кристаллический порошок желтого цвета, без запаха, горького вкуса, растворимый в воде (10,9 мг/мл при 28°), почти не растворимый в ацетоне и хлороформе.

Хлоргидрат тетрациклина является стабильным соединением. Его температура плавления 214° с разложением (с образованием газа). Сухой тетрациклин по стабильности не уступает хлортетрациклину и окситетрациклину, не теряет активности в течение 2 лет и более.

Водные растворы тетрациклина стабильнее растворов хлортетрациклина. Раствор тетрациклина в 0,2 н. Na_2HPO_4 (рН 8,85) при комнатной температуре утрачивает 50% активности через 12 часов, в 0,1 н. H_2SO_4 — 60% первоначальной активности в течение 8 дней. Быстро разрушается в концентрированных растворах кислот и щелочей. Растворы тетрациклина в питательных средах при 25° сохраняют активность в течение 3 недель, при 10° в течение 4 дней. В плазме крови активность сохраняется 21 день.

За единицу действия препарата тетрациклина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого тетрациклина хлоргидрата. Теоретическая активность безводного тетрациклина основания 1082 ЕД/мг. Активность товарных препаратов должна быть не менее 930 ЕД/мг в пересчете на сухое вещество.

Хранят препараты тетрациклина в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре.

Лекарственные формы тетрациклина, показания и методы применения. Тетрациклин применяют при лечении заболеваний, вызываемых чувствительными к нему возбудителями: ангины, бронхита, гнойного плеврита, пневмоний различной этиологии (пневмококки, стафилококки, палочка Фридендера и др.), подострого септического эндокардита, холецистита, бактериальной и амебной дизентерии, коклюша, гонорей, бруцеллеза, туляремии, сыпного и возвратного тифа, трахомы и пситтакоза. Хорошее действие оказывает тетрациклин при инфекциях мочевыводящих путей. Эффективен при заболеваниях, вызванных микробами, устойчивыми к пенициллину и стрептомицину. Рекомендуют назначать препарат для профилактики и лечения инфекционных осложнений у хирургических больных, особенно при операциях в брюшной полости и легких, при перитоните, хирургическом сепсисе. Местно антибиотик применяют при лечении больных с ожогами, флегмонами, маститами, абсцессами путем орошения раневой поверхности или введения водного раствора тетрациклина в гнойную полость после предварительного отсасывания гноя.

Тетрациклин неэффективен при ботулизме, а также инфекциях вызванных протеем, большинством штаммов синегнойной палочки, дрожжевыми грибами и др.

Метод выбора при лечении тетрациклином — прием внутрь. Не рекомендуется принимать препарат натощак. Оптимальной однократной дозой для взрослого является 250 мг (250 000 ЕД). У больных с повышенной чувствительностью к тетрациклину доза антибиотика может быть уменьшена до 100 мг при сокращении интервала между введениями. Принимают тетрациклин 4—6 раз в сутки, запивая водой или холодным молоком. Высшая суточная доза для взрослых 2 г (2 000 000 ЕД). Детям в возрасте до 3 лет тетрациклин назначают внутрь из расчета 20—25 мг (25 000 ЕД) на 1 кг веса в сутки в 4 приема, детям старше 3 лет — по 300—500 мг (300 000—500 000 ЕД) в сутки.

При тяжелом течении заболевания лечение тетрациклином начинают с дозы, которая обычно равняется двойной однократной. В этих случаях более целесообразным является парентеральное введение антибиотика. После падения температуры дозу тетрациклина уменьшают, по исчезновении симптомов заболевания лечение продолжают еще 1—3 дня. Противопоказаний к назначению антибиотика нет. Ограничения распространяются на больных с повышенной индивидуальной чувствительностью к тетрациклинам и в случаях резко выраженной лейкопении.

Форма выпуска. Тетрациклин для приема внутрь выпускают в виде таблеток (драже), капсул и суспензии. При изготовлении лекарственных форм тетрациклина, предназначенных для внутреннего или наружного применения (мази, присыпки), используют основание и хлоргидрат тетрациклина.

Таблетки и капсулы содержат 100 мг (100 000 ЕД) или 250 мг (250 000 ЕД) антибиотика.

С целью предупреждения кандидозных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта выпускают таблетки тетрациклина с нистатином или витаминами.

Таблетки тетрациклина с нистатином содержат 100 мг (100 000 ЕД) тетрациклина и 100 000 ЕД нистатина. Дозы те же, что и при лечении одним тетрациклином.

Таблетки тетрациклина с витаминами содержат 100 мг (100 000 ЕД) тетрациклина и терапевтические дозы витаминов С и группы В. Добавление витаминов улучшает переносимость антибиотика.

Суспензия тетрациклина представляет собой жидкую лекарственную форму сладкого вкуса, коричневого цвета, с запахом ванилина и этилового спирта. Действующим компонентом суспензии является тетрациклин. Применяется преимущественно в детской практике. Препарат назначают из расчета 12—25 мг (12 000—25 000 ЕД) на 1 кг веса в сутки. Суточную дозу вводят частями 4—6 раз. Дозируют суспензию специальной ложечкой или чайной ложкой: 1 чайная ложка (5 мл) содержит 100 мг (100 000 ЕД) тетрациклина. Новорожденным суспензию дозируют каплями. В 3 каплях суспензии содержится 2 мг (2000 ЕД) тетрациклина, перед употреблением суспензию взбалтывают.

Суспензию тетрациклина выпускают во флаконах с содержанием 1 или 2 г (1 000 000 или 2 000 000 ЕД) антибиотика в каждом. К флакону прилагают пластмассовую ложечку емкостью 5 мл.

В тех случаях, когда прием тетрациклина внутрь затруднен или невозможен (при хирургических вмешательствах в полости рта, гортани, на желудочно-кишечном тракте, при бессознательном состоянии больных, выраженных диспепсических расстройствах), антибиотик назначают внутримышечно. Тетрациклин, вводимый внутримышечно, более эффективен, чем принятый внутрь, особенно при тяжелом течении болезней, когда требуется создание в крови более высоких концентраций антибиотика. Для внутримышечного введения используют хлоргидрат тетрациклина.

Тетрациклин хлоргидрат для внутримышечного введения представляет собой кристаллический порошок желтого цвета, растворимый в воде.

Разовая терапевтическая доза препарата для взрослого 50—100 мг (50 000—100 000 ЕД). Разовая доза для детей до 1 года — 10 мг (10 000 ЕД), от 1 года до 12 лет — от 20 до 100 мг (от 20 000 до 100 000 ЕД). Разовая доза для детей старше 12 лет соответствует дозе для взрослых. Препарат вводят 2—3 раза в сутки.

Продолжительность лечения 5—7 дней в зависимости от характера и тяжести заболевания. Повторные курсы (2—3) проводят с интервалом в 4—7 дней.

Препарат для внутримышечного введения растворяют в 3—5 мл стерильного 1—2% раствора новокаина. Приготовление раствора производят стерильно. Раствор антибиотика имеет насыщенный желтый цвет и слегка опалесцирует. При стоянии может выпадать осадок.

док, который не является противопоказанием к применению. Хранение растворов допустимо в течение 24 часов при температуре 4°. Перед каждой инъекцией содержимое флакона осторожно перемешивают, вращая флакон между ладонями. Вводят раствор в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Внутривенное попадание растворов недопустимо.

При выраженной болевой реакции и образовании стойких инфильтратов при повторном введении внутримышечные инъекции тетрациклина должны быть прекращены.

Тетрациклин, предназначенный для внутримышечного введения, можно вводить в полости (при полостных операциях), а также применять в виде аэрозолей при заболеваниях дыхательных путей (100 мг на ингаляцию). Разовая доза для внутриполостного применения 100—200 мг (100 000—200 000 ЕД). Препарат растворяют в 20—50 мл 0,5% раствора новокаина. Более концентрированные растворы болезненны.

Тетрациклин хлоргидрат для внутримышечных инъекций выпускают во флаконах, содержащих 100 мг (100 000 ЕД) антибиотика. Срок годности препарата 12 месяцев.

Местно тетрациклин применяют при абсцессах, кожных заболеваниях, ранах, ожогах, заболеваниях глаз и т. д. в виде растворов (с новокаином), повязок с импрегнированной антибиотиком марлей, мазей и пр.

Тетрациклиновая глазная мазь содержит 10 мг (10 000 ЕД) антибиотика в 1 г. Представляет собой желтую или желто-коричневую массу однородной консистенции. Мазь состоит из тетрациклина основания и мазевой основы (лаолин безводный и вазелин белый). Нетоксична, не обладает раздражающим действием. Всасывается через неповрежденные кожные покровы и конъюнктиву глаза.

Применяется при лечении конъюнктивита, блефарита, кератита, язв роговицы, трахомы и других заболеваний глаза, вызываемых чувствительными к тетрациклину возбудителями.

Мазь закладывают лопаточкой за нижнее веко в конъюнктивальный мешок 3—5 раз в день. При появлении раздражения частоту введений уменьшают.

Мазь выпускают в алюминиевых тубах по 5; 10; 25 и 50 г. Срок годности 12 месяцев.

Свечи тетрациклина хлоргидрата представляют собой лекарственную форму антибиотика, предназначенную для введения *per rectum*. Кроме тетрациклина, в состав свечи входят масло-какао, гидрогенизированный жир, вазелиновое масло и другие компоненты. Свечи применяют при гинекологических заболеваниях, холецистите, холангите, для профилактики инфекционных осложнений при операциях на желудочно-кишечном тракте. При воспалительных процессах в малом тазу тетрациклиновые свечи превосходят по эффективности таблетки для приема внутрь.

Концентрация антибиотика в крови при ректальном способе применения ниже, а в лимфатических сосудах и узлах выше, чем при других способах введения.

Разовая доза тетрациклина в свечах для взрослых составляет 300 мг (300 000 ЕД). Свечи вводят 2—4 раза в день в течение 5—7 дней. Детям свечи назначают 2—3 раза в день в следующих дозах из расчета тетрациклина: до 2 лет — 50 мг (50 000 ЕД), от 2 до 7 лет — 100 мг (100 000 ЕД).

Чтобы избежать местного раздражающего действия, свечи вводят глубоко в ампулу прямой кишки. Применение ректальных свечей противопоказано при геморрое, беременности и у больных с повышенной чувствительностью к антибиотику. При длительном применении свечей у некоторых больных наблюдаются учащение стула и раздражение промежности. Тетрациклиновые свечи стабильны при хранении в условиях комнатной температуры в течение 12 месяцев.

Свечи содержат 50 мг (50 000 ЕД), 100 мг (100 000 ЕД), 200 мг (200 000 ЕД) или 300 мг (300 000 ЕД) тетрациклина и новокаин.

Зубные конусы тетрациклина хлоридрата представляют собой лекарственную форму для местного применения. В состав зубного конуса, кроме тетрациклина, входят новокаин и анестезин. Действующим компонентом конусов является тетрациклин. Конусы желтого цвета, однородны по составу, при комнатной температуре имеют плотную консистенцию.

Зубные конусы применяют в хирургической стоматологии при лечении острых гнойных одонтогенных воспалительных процессов (перицементит, периостит, остеомиелит, абсцессы, флегмоны, лимфаденит), хронического одонтогенного остеомиелита челюстей, при секвестронекротомии, актиномикозе челюстно-лицевой области, а также при следующих хирургических вмешательствах: удалении зубов, операциях по поводу радикулярных и фолликулярных кист, доброкачественных новообразований и одонтогенных опухолей.

Зубные конусы (от 1 до 4 в зависимости от характера операционной раны) вводят в костную полость или в рану мягких тканей. Анестезирующее действие наступает через 1—3 минуты и продолжается 2—3 часа. При лечении гнойных процессов рекомендуется применять конусы до появления первых грануляций. Для профилактики послеоперационных инфекций и уменьшения болей после хирургических вмешательств зубные конусы используют однократно.

Противопоказаний к применению зубных конусов нет. Возможно местное раздражающее действие в очаге применения.

Конусы выпускают во флаконах или коробках. Каждый конус содержит 10 мг (10 000 ЕД) тетрациклина хлоридрата.

Дитетрациклиновая глазная мазь — лекарственный препарат тетрациклина, обладающий пролонгированным действием. Действующим началом мази является новый синтетический антибиотик — дитетрациклин — N,N'-(дибензилэтилендиамин)-диметилдитетрациклин. Используется для изготовления лекарственных форм только для наружного применения (суммарная формула $C_{62}H_{68}N_6O_{16} \cdot 3H_2O$, молекулярный вес 1216,10).

Представляет собой порошок желто-коричневого цвета, трудно растворимый в воде, этиловом спирте, и эфире, легко растворимый в формамиде и хлороформе, рН насыщенного водного раствора 6,4—6,7.

Биологическая активность дитетрациклина условно выражается в единицах действия тетрациклина хлоридрата: 1 ЕД соответствует 1 мкг химически чистого тетрациклина. Теоретическая активность 796 ЕД/мг.

Дитетрациклиновая глазная мазь состоит из дитетрациклина (10 000 ЕД) и мазевой основы. Препарат малотоксичен, не обладает кумулятивными свойствами. Обеспечивает пролонгированное действие при местном применении в течение 48—72 часов. Имеет вид массы желто-коричневого цвета однородной консистенции. Применяется при лечении трахомы и других инфекционных заболеваний глаза

и кожи, вызванных чувствительными к тетрациклину возбудителями. Мазь закладывают стеклянной лопаточкой за нижнее или верхнее веко в количестве 0,2—0,3 г один раз в 2—3 дня. Легким массирующим движением при помощи ватного тампона через закрытые веки мазь распределяют по всему конъюнктивальному мешку. В случае необходимости возможно более частое закладывание мази. Курс лечения трахомы продолжается от 2 до 5 месяцев в зависимости от формы и тяжести заболевания. При наличии показаний производят экспрессии фолликулов 2—3 раза в течение курса лечения.

Противопоказаний к применению мази не установлено. Ограничением является индивидуальная повышенная чувствительность к тетрациклину.

Ф о р м а в ы п у с к а. Выпускается в тубах по 5; 10; 30; 50 г.

Гликоциклин

N-глицидиметилтетрациклин является синтетическим производным тетрациклина, полученным путем конденсации основания тетрациклина с формальдегидом и аминокислотой.

Суммарная формула $C_{25}H_{29}N_3O_{10} \cdot H_2O$.

Представляет собой желтый аморфный порошок. Легко растворим в воде (растворимость примерно в 2500 раз выше, чем у тетрациклина основания), плохо растворим в спиртах, практически не растворим в ацетоне и хлороформе.

Биологическая активность гликоциклина выражается в единицах действия хлоргидрата тетрациклина. Обладает спектром действия, аналогичные другим тетрациклинам.

Препарат малотоксичен, местное раздражающее действие выражено слабо, не обладает кумулятивными свойствами, выводится из организма с желчью и мочой. При введении препарата из расчета 5 мг (5000 ЕД) на 1 кг веса больного выводится из организма в течение суток.

Антибиотик предназначен для внутривенного и внутримышечного введения. Показания к применению те же, что и для других тетрациклинов.

Внутривенно гликоциклин применяют при тяжелом течении заболеваний, когда необходимо быстро создать высокие концентрации антибиотика в крови, а также когда применение тетрациклина внутрь или внутримышечно малоэффективно, затруднено или плохо переносится больным. Препарат вводят внутривенно 1—2 раза в сутки из расчета 5 мг (5000 ЕД) на 1 кг веса больного. Высшая суточная доза для взрослых 500 мг (500 000 ЕД). Внутривенное введение гликоциклина должно быть прекращено, когда состояние больного позволяет перейти на внутримышечное или пероральное применение тетрациклина.

Внутривенное введение осуществляется двумя методами:

1) содержимое флакона растворяют в стерильном физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы до концентрации 5—10 мг/мл (5000—10 000 ЕД/мл), раствор вводят медленно в течение 2—3 минут;

2) содержимое флакона растворяют в стерильном физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы до концентрации 1—2,5 мг/мл (1000—2500 ЕД/мл), раствор вводят капельным или микроструйным методом.

Внутримышечное введение. Средняя разовая доза для взрослых 100 мг (100 000 ЕД). Высшая разовая доза для взрослых 250 мг (250 000 ЕД). Высшая суточная доза 500 мг (500 000 ЕД). Препарат вводят 1—2 раза в сутки.

Для детей суточную дозу устанавливают из расчета 10—15 мг (10 000—15 000 ЕД) на 1 кг веса тела; вводят в 2 приема. Длительность лечения зависит от тяжести заболевания и переносимости препарата больным.

Дозу гликоциклина 100 мг (100 000 ЕД) растворяют в 0,8—1 мл дистиллированной воды или 2% раствора новокаина. Дозу 250 мг (250 000 ЕД) растворяют в 2 мл дистиллированной воды или 2% раствора новокаина. Препарат вводят глубоко внутримышечно. Не допускается попадания препарата в подкожную клетчатку.

Гликоциклин обладает выраженным местнораздражающим действием, поэтому рекомендуется предварительно ввести 0,5—1 мл 1—2% раствора новокаина, затем вводить препарат.

Противопоказания к применению гликоциклина общие для всех тетрациклинов. Внутривенное введение гликоциклина противопоказано при наличии тромбозов.

Препарат следует применять осторожно при сердечно-сосудистой недостаточности II—III степени, гипертонической болезни, после перенесенного инфаркта миокарда. При внутривенном введении препарата могут возникнуть местные воспалительные реакции или тромбозы. У некоторых больных при внутривенном введении наблюдаются быстро проходящее головокружение, учащение дыхания, тахикардия, боли и жжение на месте введения (при попадании антибиотика в окружающие ткани).

Форма выпуска. Выпускают гликоциклин в стерильных флаконах по 100 и 250 мг (100 000 и 250 000 ЕД).

Морфоциклин

N-морфолиметилтетрациклин. Карбоксамидное производное тетрациклина. Получен путем конденсации тетрациклина с формальдегидом и морфолином.

Суммарная формула $C_{27}H_{33}N_3O_9$.

Молекулярный вес 543.

Морфоциклин представляет собой порошок желтого цвета со слабым специфическим запахом и горьковатым вкусом, хорошо растворим в воде (1500 мг в 1 мл) и в 5—40% растворах глюкозы; 2,5% водный раствор имеет рН 6,8—6,9. Раствор желтый или темно-желтый. При растворении морфоциклина в физиологическом растворе или растворе новокаина через 2—3 минуты появляется помутнение, а затем осадок.

Биологическая активность морфоциклина выражается в единицах действия хлоргидрата тетрациклина. Антибактериальный спектр морфоциклина совпадает со спектром тетрациклина. Показания к применению те же, что и для других тетрациклинов. Препарат применяют при тяжелом течении заболеваний, когда необходимо быстрое создание высоких концентраций в крови, а также в случаях, когда прием других тетрациклинов через рот невозможен или затруднен.

Препарат малотоксичен, местное раздражающее действие выражено слабо. Близкий к нейтральному рН (6,8—6,9) 2,5% раствора

морфоциклина обуславливает возможность его внутривенного введения без добавления буферных смесей.

Морфоциклин применяют только внутривенно в виде 1,25—2,5% раствора на 5% растворе стерильной глюкозы. При попадании под кожу оказывает раздражающее действие и вызывает образование инфильтратов на месте введения. Вводить раствор следует медленно (10—20 мл в течение 4—5 минут). Раствор готовят непосредственно перед введением. Морфоциклин вводят один раз в сутки в дозе 100—150 мг (100 000—150 000 ЕД), в тяжелых случаях 2 раза в сутки по 150 мг (150 000 ЕД) с интервалом в 12 часов. Курс лечения составляет 5—7 дней. Внутривенное введение морфоциклина обычно прекращают, когда состояние больного позволяет перейти на внутримышечное или пероральное введение тетрациклина.

Противопоказания к применению морфоциклина общие для всех тетрациклинов. При быстром введении препарата в большой дозе иногда наблюдаются кратковременные болевые ощущения по ходу вены. Иногда в момент введения антибиотика незначительно снижается артериальное давление.

Ф о р м а в ы п у с к а. Морфоциклин для внутривенного введения выпускают в стерильных флаконах по 100—150 мг (100 000 и 150 000 ЕД).

Олететрин

Комбинированная лекарственная форма тетрациклина с олеандомицином, близкая к зарубежному препарату Sigmatusin.

Выпускается в виде таблеток для приема внутрь и аморфного порошка для внутривенного введения.

О л е т е т р и н — т а б л е т к и. Действующим началом таблеток олететрина являются олеандомицин (фосфорнокислая соль) и тетрациклин в виде свободного основания, взятые в соотношении 1:2. Препарат обладает широким спектром антибактериального действия. Один из компонентов олететрина — тетрациклин — действует на грамотрицательные и грамположительные микробы, риккетсии, крупные вирусы и некоторые простейшие. Наличие в препарате олеандомицина определяет его активность в отношении ряда грамположительных микроорганизмов, в том числе стафилококков, резистентных к пенициллину, тетрациклину и другим антибиотикам (табл. 67). К преимуществам олететрина относится также значительно более медленное нарастание устойчивости к комбинации по сравнению с входящими в ее состав индивидуальными препаратами.

Олететрин является эффективным средством лечения многих инфекционных заболеваний. Применяется при пневмониях различной этиологии, бронхитах, фарингитах, тонзиллитах, синуситах, воспалении среднего уха, бруцеллезе, туляремии и некоторых риккетсиозах. Показан для лечения и профилактики хирургических инфекций, гинекологических, урологических заболеваний и др.

Препарат малотоксичен, не обладает кумулятивным действием. Хорошо всасывается, быстро создавая терапевтические концентрации в тканях и жидкостях организма (табл. 68).

Разовая доза для взрослых при приеме внутрь 250 мг (250 000 ЕД). Препарат принимают 4—6 раз в сутки. Высшая суточная доза 2 г (2 000 000 ЕД) суммарной активности.

Сравнительная чувствительность некоторых микроорганизмов
в олететрину, тетрациклину и олеандомицину

Микроорганизм	МИК, мкг/мл		
	олететрин	тетрациклин	олеандомицин
<i>Staphylococcus aureus</i> :			
штамм 1	0,19	0,25	1,01
» 2	3,1	67	4,1
» 3	25	100	100
» 4	0,8	2,1	4,1
» 5	0,4	0,8	2,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,09	0,25	0,5
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,19	0,25	1,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,19	0,5	1,02
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1,56	4,18	4,12
<i>Vibrio cholerae</i>	0,09	0,125	8,25

Концентрация в сыворотке крови, достигаемая после перорального
введения олететрина

Однократная доза, мг	Концентрация в сыворотке крови (мкг/мл) после введения препарата через				
	1 час	2 часа	4 часа	6 часов	8 часов
600	2,3	3,4	3,6	3,2	1,7

Суточная доза для детей составляет 15—20 мг (15 000—20 000 ЕД) на 1 кг веса ребенка. Препарат вводят равными порциями 4 раза в сутки с интервалом в 6 часов. Курс лечения составляет 5—10 дней в зависимости от тяжести заболевания. Противопоказаний к применению не установлено.

Форма выпуска. Олететрин для приема внутрь выпускают в виде таблеток, содержащих 250 мг (250 000 ЕД) суммарной активности.

Олететрин для внутривенного введения. Комбинированный препарат, в состав которого входят 2 части тетрациклина хлоргидрата и одна часть олеандомицина фосфата.

Светло-желтый аморфный порошок, легко растворимый в воде, физиологическом растворе и 5% растворе глюкозы. Внутривенное введение олететрина показано при лечении тяжелых форм заболеваний, не поддающихся воздействию других антибиотиков, а также в тех случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или невозможен.

Олететрин вводят внутривенно капельным или микроструйным методом. Для капельного введения препарат растворяют в стериль-

ном физиологическом растворе из расчета 1 мг на 1 мл, вводят в вену медленно (50 капель в минуту). Для микроструйного введения препарат растворяют из расчета 10 мг в 1 мл стерильного физиологического раствора (100 мг в 10 мл, 250 и 500 мг в 25 и 50 мл соответственно). 100 мг олететрина в 10 мл физиологического раствора вводят не менее чем за 5 минут.

Средняя внутривенная доза олететрина для взрослых 500 мг (500 000 ЕД) каждые 12 часов. В тяжелых случаях интервал между введениями сокращают до 6 часов. Детям в зависимости от тяжести заболевания препарат вводят из расчета 15—20 мг (15 000—20 000 ЕД) на 1 кг веса в сутки равными дозами 2—4 раза. При улучшении состояния следует переходить на прием препарата внутрь.

При внутривенном введении олететрина иногда наблюдается местнораздражающее действие и образование тромбов на месте введения. При многократном введении в одну и ту же вену может появиться гиперемия по ходу вены. Частота и тяжесть этих реакций зависят от правильности приготовления раствора и техники его введения. Раствор для внутривенного введения готовят *ex tempore*.

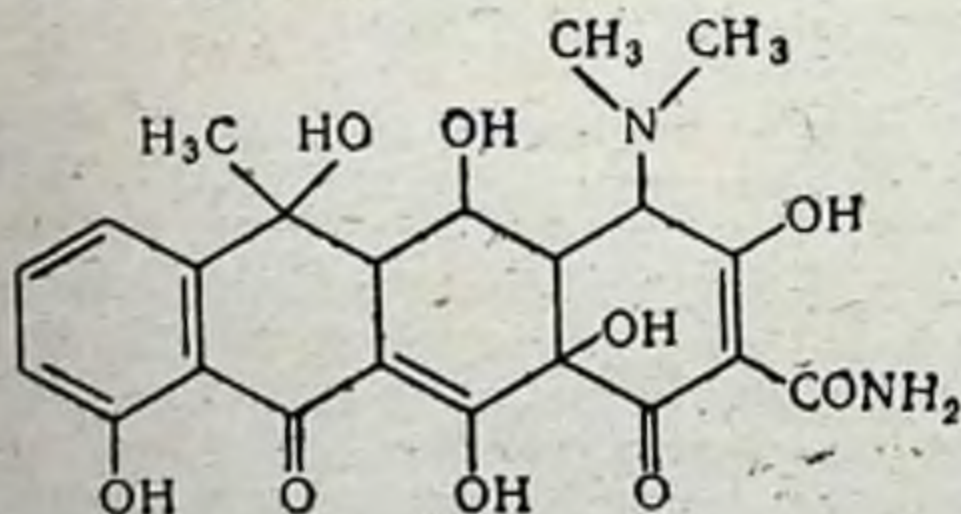
Применение олететрина ограничено у больных с повышенной индивидуальной чувствительностью к входящим в его состав антибиотикам, а также у больных с заболеваниями печени и сердечно-сосудистой недостаточностью II—III степени.

Аллергические реакции и другие осложнения при лечении олететрином наблюдаются исключительно редко. При их возникновении следует изменить способ введения антибиотика или снизить его дозу. Если эти меры не дают эффекта, лечение олететрином следует прекратить.

Ф о р м а в ы п у с к а. Олететрин для внутривенного введения выпускают в герметически закрытых флаконах, содержащих 100; 250 и 500 мг (100 000; 250 000; 500 000 ЕД) антибиотика. К каждому флакону прилагают флакон со стерильным физиологическим раствором.

ОКСИТЕТРАЦИКЛИН

Синонимы: Biostat, Embryostat, Geomycin, Hydroxytetracyclin, Riomitsin, Ryomycin, Terramycin, Terrabon, тетрацилин и др.



Ф и з и к о - х и м и ч е с к и е с в о й с т в а

Суммарная формула $C_{22}H_{24}O_9N_2$.

Молекулярный вес основания 460,4, хлоргидрата — 497.

Окситетрациклин представляет собой аморфное вещество светло-желтого цвета, легко кристаллизуется из воды в виде дегидрата. Температура плавления безводного вещества 184,5—185,5°. Раство-

римость окситетрациклина основания в воде зависит от pH среды. При pH от 4,0 до 6,0 плохо растворяется в воде, при pH 1,2 или 9,0 растворимость составляет 3—4% (табл. 69).

Т а б л и ц а 69

Растворимость окситетрациклина основания в воде при 25° и различных значениях pH

pH	Растворимость, мг/мл	pH	Растворимость, мг/мл
1,2	31,4	5,0	0,5
2,0	4,6	6,0	0,7
3,0	1,4	7,0	1,1
4,0	0,85	8,0	28,0
		9,0	38,6

Окситетрациклин основание хорошо растворяется в этаноле, метаноле, пропиленгликоле, ацетоне, не растворяется в эфире и петролейном эфире. Образует соли с кислотами и минеральными основаниями: хлористую, бромистую, динатриевую, двукальциевую, магниевую и др. Легко образует комплексы с неорганическими солями.

Хлоргидрат окситетрациклина представляет собой желтые кристаллы без запаха, с горьковатым вкусом. Температура плавления 190—194°. Хорошо растворим в воде (6,9 мг/мл при 28°), этаноле, ацетоне, слабо растворим в хлороформе, бензине и эфире. 1% раствор хлоргидрата окситетрациклина имеет pH 2,5.

Окситетрациклин устойчив в водных растворах при pH 1,0—9,8 при температуре 5° в течение месяца. При температуре 37° инактивируется при pH 10,0 в течение 12 часов, при pH 7,0—в течение суток. Стабильность водных растворов окситетрациклина значительно снижается в присутствии ионов меди и других тяжелых металлов. Прибавление веществ, связывающих эти ионы (цитраты), увеличивает устойчивость антибиотика в растворах. Устойчивые растворы антибиотика можно также получить при использовании в качестве растворителя низкомолекулярных спиртов.

Окситетрациклин сохраняет активность в питательных средах при 25° в течение 3 недель. В лошадиной сыворотке он устойчив в течение 24 часов при 37°. В сухом виде окситетрациклин выдерживает длительное хранение.

За единицу действия всех препаратов окситетрациклина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого безводного окситетрациклина основания. Товарные препараты антибиотика должны содержать не менее 860 мкг/мг (ЕД/мг). Теоретическая активность окситетрациклина хлоргидрата 927 мкг/мг (ЕД/мг), окситетрациклина основания — 1000 ЕД/мг.

Хранят препараты окситетрациклина в сухом темном помещении при комнатной температуре.

Лекарственные формы, показания и методы применения. В клинике применяют основание и хлоргидрат окситетрациклина.

Подобно другим тетрациклиновым антибиотикам окситетрациклин обладает широким спектром действия.

Препарат назначают при лечении инфекций, вызываемых чувствительными к нему микроорганизмами (пневмония различной этиологии, бактериальная дизентерия, коклюш, гонорея, бруцеллез, туляремия и т. д.). Он высокоэффективен при амёбиазе, риккетсиозах, орнитозе и пситтакозе.

Окситетрациклин находит широкое применение для профилактики и лечения инфекционных осложнений у хирургических больных, особенно при операциях в брюшной полости, хирургическом сепсисе, перитонитах, обусловленных кишечными микроорганизмами, смешанных инфекциях, инфекциях мочеполового тракта и желчевыводящих путей, что связано с концентрированием и созданием высоких уровней антибиотика в желчи и моче. Окситетрациклин широко применяется в глазной практике (конъюнктивиты, блефариты, язвы роговой оболочки и т. д.), отоларингологии (тонзиллиты, отиты, синуситы, особенно пневмококковой этиологии) и т. д.

Препарат применяют внутрь, внутримышечно и местно в виде мазей, присыпок и растворов.

Лекарственные формы окситетрациклина для приема внутрь и местного применения готовят из окситетрациклина основания и хлоргидрата. При изготовлении лекарственного препарата для парентерального введения используют хлоргидрат окситетрациклина.

Внутрь окситетрациклин назначают в таблетках по 250 мг (250 000 ЕД) чистого основания на прием. Высшая суточная доза окситетрациклина для взрослого не должна превышать 2 г (2 000 000 ЕД). Оптимальная доза 1—1,5 г. Суточную дозу вводят равными частями 3—4 раза в сутки после еды. Курс лечения продолжается 4—10 дней в зависимости от заболевания. При лечении детей окситетрациклин назначают из расчета: до 3 лет — 25 мг (25 000 ЕД) на 1 кг веса в сутки, старше 3 лет — 0,05—0,1 г (50 000—100 000 ЕД) — 3—4 раза в сутки.

Форма выпуска. Антибиотик для приема внутрь выпускают в виде таблеток, капсул и суспензии. В таблетке содержится 100 мг (100 000 ЕД) или 250 мг (250 000 ЕД) окситетрациклина.

Возможные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, расстройство функции кишечника) удается уменьшать путем назначения вместо одного окситетрациклина таблеток, содержащих, кроме антибиотика, комплекс витаминов.

Таблетки окситетрациклина с витаминами для приема внутрь. Содержат 100 мг (100 000 ЕД) окситетрациклина и терапевтические дозы витаминов С и группы В. Препарат применяют в тех же дозах, что и один окситетрациклин.

Окситетрациклин — суспензия. Лекарственная форма, предназначенная в основном для применения в детской практике. Представляет собой порошок песочного цвета, сладкого вкуса, с запахом ванилина. Порошок содержит окситетрациклин основание, сахар, какао в порошке, хлористый натрий и ванилин.

Суспензию окситетрациклина для приема внутрь готовят непосредственно перед употреблением. Сухой порошок для приготовления суспензии выпускают во флаконах по 1 г (1 000 000 ЕД) и 2 г (2 000 000 ЕД). Во флакон, содержащий 1 г (1 000 000 ЕД) окситетрациклина, добавляют свежепрокипяченную охлажденную воду до объема 50 мл (метка на флаконе) и тщательно перемешивают до получения однородной массы. При содержании во флаконе 2 г (2 000 000 ЕД) антибиотика воду добавляют до объема 100 мл. Перед каждым применением суспензию взбалтывают.

Для лечения детей препарат назначают из расчета 12—25 мг (12 000—25 000 ЕД) на 1 кг веса в сутки. Дозируют суспензию специальной ложечкой или чайной ложкой. Одна чайная ложка суспензии содержит 100 мг (100 000 ЕД) окситетрациклина. Грудным детям суспензию дозируют каплями. В 3 каплях суспензии содержится 2 мг (2000 ЕД) окситетрациклина. Для взрослых максимальная суточная доза составляет 2 г (2 000 000 ЕД). Суточные дозы для детей и взрослых вводят равными частями 4 раза в сутки. Принимают суспензию во время или после еды, запивая водой или молоком. Приготовленную водную суспензию сохраняют в течение 1 недели при комнатной температуре.

Окситетрациклин хлоргидрат для внутримышечного введения. Кристаллический порошок желтого цвета, растворим в воде.

Внутримышечные инъекции окситетрациклина рекомендуются во всех случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или невозможен (при хирургических вмешательствах в полости рта, гортани, на желудочно-кишечном тракте, при бессознательном состоянии больных), а также когда прием препарата внутрь вызывает рвоту, понос и другие диспепсические явления. При внутримышечном введении окситетрациклина более эффективен, чем при приеме внутрь, особенно при тяжелых заболеваниях, когда требуется быстрое создание высоких концентраций антибиотика в крови (при операциях на легких, в брюшной полости, перитонитах, хирургическом сепсисе). Препарат можно использовать также для внутриполостного введения при перитонитах, инфекционных заболеваниях плевры и суставов, вызванных чувствительными к окситетрациклину микроорганизмами.

Антибиотик растворяют в 5 мл стерильного 1—2% раствора новокаина. Раствор окситетрациклина готовят стерильно, непосредственно перед инъекцией. Свежеприготовленный раствор опалесцирует. После 5—10-минутного стояния выпадает осадок. Активность препарата при образовании осадка не изменяется, однако в связи с трудностью введения хранить раствор не рекомендуется. Перед каждой инъекцией содержимое флакона осторожно перемешивают. Раствор вводят в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы. Внутривенное попадание окситетрациклина недопустимо.

Разовая внутримышечная доза окситетрациклина для взрослого составляет 100 мг (100 000 ЕД). Разовые дозы для детей: до 1 года — 10 мг (10 000 ЕД), от 1 года до 5 лет — 20 мг (20 000 ЕД), старше 5 лет — 30 мг (30 000 ЕД). Окситетрациклин внутримышечно вводят 2—3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 5—7 дней в зависимости от характера и тяжести заболевания. Циклы лечения можно повторять 2—3 раза с промежутком в 4—7 дней.

Внутримышечное введение окситетрациклина иногда сопровождается проходящей болевой реакцией на месте инъекции. При выраженной болевой реакции и стойких инфильтратах в месте введения применение окситетрациклина должно быть прекращено. Внутримышечное введение окситетрациклина противопоказано при заболеваниях печени, сопровождающихся функциональными нарушениями.

Для внутриполостного введения раствор готовят так же, как и для внутримышечного. Разовая доза для внутриполостных введений 50—100 мг (50 000—100 000 ЕД).

Окситетрациклин для внутримышечных инъекций выпускают во флаконах по 100 мг (100 000 ЕД)..

Местно окситетрациклин применяют в виде растворов, присыпок и мазей для лечения гнойничковых заболеваний кожи, в хирургической практике — при лечении абсцессов, флегмон, маститов, ожогов и отморожений, в офтальмологии — при инфекционных заболеваниях глаза и т. д.

Водный раствор окситетрациклина для местного применения готовят ex tempore из расчета 1—5 мг антибиотика в 1 мл растворителя. Салфетки, пропитанные водным раствором окситетрациклина или мазевые, накладывают на очаг поражения с заменой каждые 12—24 часа. Продолжительность лечения от нескольких дней до 2—3 недель. Местное применение препарата противопоказано при кожных заболеваниях, вызванных грибами рода *Candida*, и при повышенной чувствительности к антибиотику.

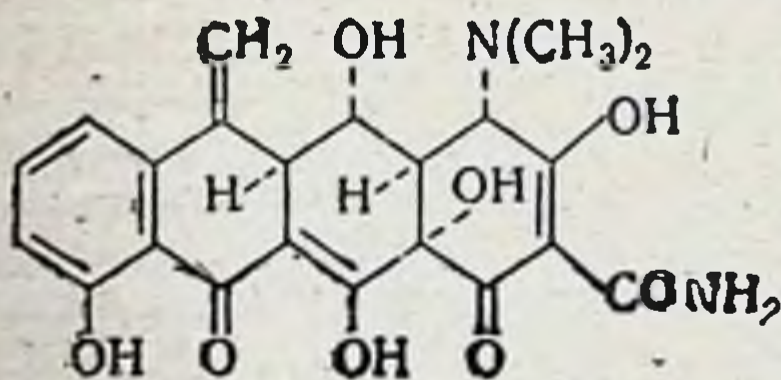
Окситетрациклиновая глазная мазь представляет собой массу желто-коричневого цвета однородной консистенции. Действующим началом мази является хлоргидрат окситетрациклина. Применяется при лечении конъюнктивита, блефарита, кератита, язв роговой оболочки, трахомы и других инфекционных заболеваний глаза, вызванных чувствительными к окситетрациклину возбудителями.

Мазь закладывают стеклянной палочкой за нижнее веко глаза 3—5 раз в день. Противопоказаний к применению нет. Ограничивают применение в случае повышенной индивидуальной чувствительности к окситетрациклину.

Мазь выпускают в тубах по 5; 10; 25 и 50 г. В 1 г мази содержится 10 мг (10 000 ЕД) антибиотика. Хранят мазь при температуре не выше 20°. Срок годности 12 месяцев.

Метациклин

Синонимы: Methacycline, Rondomycin, рондомицин.



Метациклин (6-метил-5-гидрокситетрациклин) — полусинтетический препарат из группы тетрациклинов, является структурным гомологом окситетрациклина.

Основная особенность метациклина — быстрая всасываемость после приема внутрь и длительное сохранение терапевтических концентраций в крови. После однократного приема внутрь в дозе 150 мг максимальные концентрации препарата в крови достигаются через 2—3 часа. Терапевтические концентрации поддерживаются в течение 12 часов, антибиотик обнаруживается в крови через 24 часа после однократного введения. Постоянный терапевтический уровень поддерживается при введении метациклина в суточной дозе 600 мг,

По спектру антимикробного действия подобен другим тетрациклинам. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Метациклин применяют при лечении инфекций, вызываемых чувствительными возбудителями: заболеваниях дыхательного тракта (острые и хронические бронхиты, бронхоэктатическая болезнь, эмпиема легких, пневмония и бронхопневмония, а также фарингиты, тонзиллиты, синуситы), инфекциях кожи и мягких тканей (фурункулы, карбункулы, паронихии, фолликулиты и т. д.), генерализованных инфекциях (септицемия), в пред- и послеоперационном периоде с целью профилактики послеоперационных осложнений, при заболеваниях мочевыводящих путей и т. д.

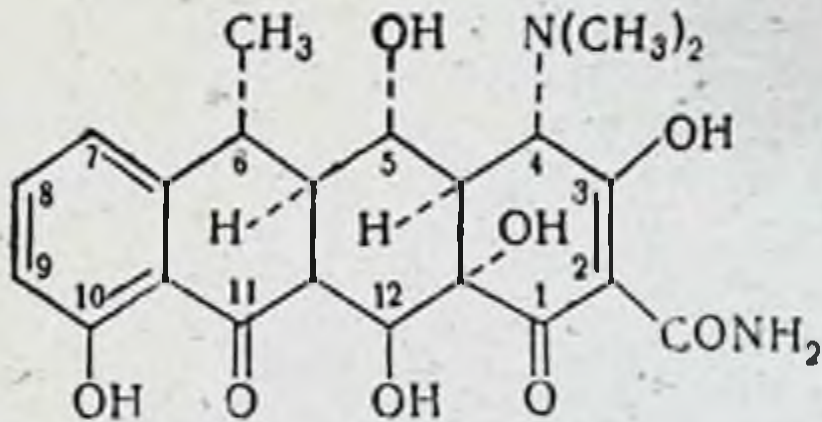
При заболеваниях средней тяжести суточная доза для взрослых составляет 600 мг, при тяжелом течении инфекции доза антибиотика может быть удвоена. Препарат вводят 2—4 раза в сутки. Детям метациклин назначают из расчета 7,5—10 мг/кг 2—4 раза в сутки равными дозами.

Как и при лечении другими тетрациклинами, возможно развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос, колит, стоматит). В редких случаях наблюдаются суперинфекции нечувствительными к антибиотику микроорганизмами.

Метациклин выпускается в виде капсул с содержанием 150 и 300 мг антибиотика, а также сиропа.

Доксициклин

Синонимы: Doxycycline, Vibramycin, вибрамицин.



Полусинтетический препарат группы тетрациклина, дериват метациклина (рондомицина). Представляет собой 6-дезоксиг-5-окситетрациклин.

Доксициклин — антибиотик пролонгированного действия. Хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, создавая в течение длительного времени (24 часа и более) терапевтические концентрации в крови после однократного введения. Всасывание доксициклина из желудочно-кишечного тракта быстрое и полное, а время снижения концентрации в сыворотке крови длиннее, чем у всех других тетрациклинов.

Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, обнаруживаясь в наиболее высоких концентрациях в печени и почках, уровень препарата в которых почти в 2 раза превышает концентрацию в крови. Доксициклин проникает в синусы; в гнойном содержимом их концентрации антибиотика намного превышают МПК для большинства микроорганизмов.

Доксициклин — антибиотик широкого спектра действия. Подобно другим тетрациклинам, характеризуется антибактериальной активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В ряде случаев штаммы микробов (*Staphylococcus*, *E. coli*), устойчивые к другим тетрациклинам, сохраняют чувствительность к доксициклину.

Антибиотик применяют при лечении заболеваний дыхательного тракта (крупозная пневмония, бронхоневмония, бронхиты, фарингиты, тонзиллиты и др.), вызываемых чувствительными к антибиотикам штаммами *Staphylococcus*, *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, инфекциях мягких тканей (импетиго, фурункулез, абсцессы, флегмоны) в сочетании с хирургическими методами лечения, при заболеваниях мочевыводящих путей, вызываемых чувствительными штаммами *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*, инфекциях желудочно-кишечного тракта и во всех других случаях, когда показано лечение тетрациклиновыми антибиотиками.

Дозы и схемы лечения доксициклином существенно отличаются от принятых при лечении другими тетрациклинами. Суточная доза для взрослых в 1-й день лечения составляет 200 мг (100 мг каждые 12 часов), в последующие дни по 100 мг один раз в день или по 50 мг каждые 12 часов. При тяжелом течении хронических инфекций вводят по 100 мг каждые 12 часов. Детям весом до 40 кг доксициклин назначают из расчета 5 мг/кг в 1-й день и 2 мг/кг в последующие дни. Дозы для детей старше 12 лет соответствуют дозам взрослых. Лечение продолжается до исчезновения симптомов заболевания, при стрептококковых инфекциях не менее 10 дней.

При симптомах раздражения желудочно-кишечного тракта рекомендуют принимать доксициклин с пищей или молоком. Всасывание препарата в этих условиях не изменяется.

Побочные явления и противопоказания к применению те же, что и при лечении другими тетрациклиновыми антибиотиками (реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и др.). Осторожность следует соблюдать при нарушенной выделительной функции почек в связи с накоплением препарата и возможным гепатотоксическим действием высоких концентраций.

Доксициклин, подобно другим тетрациклинам, образует прочные комплексы с кальцием в формирующихся костях, в связи с чем антибиотик не рекомендуют применять в последние месяцы беременности, у новорожденных и маленьких детей. Частота других осложнений (фотодинамические, аллергические реакции, симптомы раздражения слизистых оболочек) на уровне остальных тетрациклинов.

Форма выпуска. Препарат выпускают в капсулах, содержащих 50 и 100 мг антибиотика, и в виде суспензии.

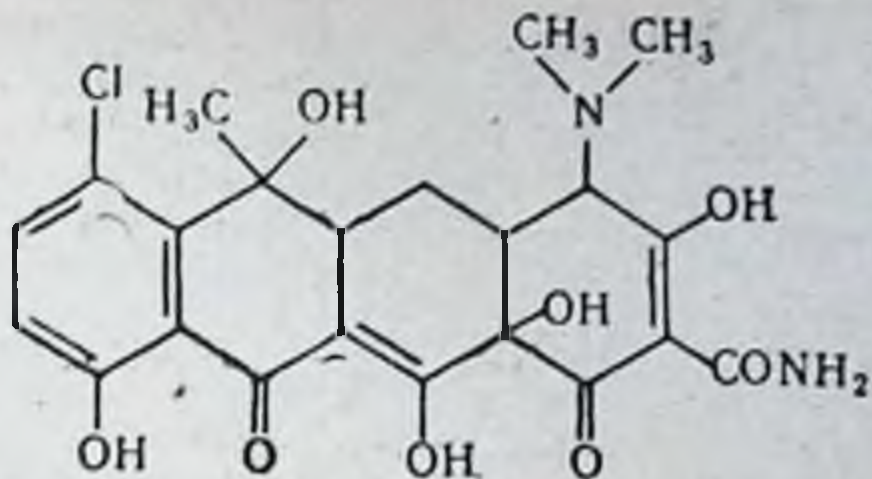
ХЛОРТЕТРАЦИКЛИН

Синонимы: биомицин, Augemicina, Augemycin, Augemykoin, Chlorocyclin, Duomycin.

Физико-химические свойства

Суммарная формула основания: $C_{22}H_{23}O_8N_2OCl$, хлоргидрата: $C_{22}H_{23}O_8N_2Cl \cdot HCl$.

Молекулярный вес основания 478,9, хлоргидрата — 515,4.



Антибиотик имеет вид золотистых игольчатых или плосковытянутых кристаллов. Температура плавления основания 168—169°, растворимость в воде 0,5—0,6 мг/мл при температуре 25°. Хорошо растворяется в диоксане, карбитоле, пиридине, при рН 8,6 — в воде. Слабо растворим в метаноле, этаноле, бутаноле, ацетоне, ацетилацетате. Не растворим в эфире и петролейном эфире.

В химическом отношении представляет собой амфотерное соединение. При растворении в разбавленных кислотах (соляная, серная, борная, фосфорная и др.) и щелочах образует соли. Солянокислая соль хлортетрациклина (хлоргидрат) является стабильным соединением с точкой плавления при 210°. Растворимость в воде при 18° — 13 мг/мл.

Водный раствор хлоргидрата хлортетрациклина имеет желтую окраску, рН 5% водного раствора находится в пределах 2—3,3. Устойчив на воздухе, на свету медленно разлагается. Очень лабилен в щелочных растворах, при рН 14,0 инактивируется на 50% через 40 секунд, при рН 7,6 — через 12 часов. Более устойчив в кислой среде. Растворы хлортетрациклина в питательных средах сохраняют активность при 25° в течение 3 недель. В лошадиной сыворотке при 37° теряет 87% активности в течение 24 часов. Легко разрушается при нагревании в водных растворах крепких кислот и щелочей. Новоканин и экмолин оказывают стабилизирующее действие на растворы хлортетрациклина.

В медицинской практике применяют основание и хлоргидрат хлортетрациклина.

За единицу активности всех препаратов хлортетрациклина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого хлоргидрата хлортетрациклина, который по действию эквивалентен 0,92937 мкг химически чистого хлортетрациклина основания. Товарные препараты должны содержать не менее 900 ЕД/мг. Теоретическая активность 1000 ЕД/мг.

Хлортетрациклин хранят в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Лекарственные формы, показания и методы применения. Обладает широким спектром антибактериального действия, практически аналогичным другим тетрациклинам.

Показания к применению те же, что и для других тетрациклинов. Применяется при заболеваниях, вызываемых чувствительными к хлортетрациклину возбудителями (инфекции желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, желчного пузыря и желчных ходов), при риккетсиозах, бруцеллезе, коклюше, заболеваниях дыхательного тракта различной этиологии, пситтакозе, орнитозе, амёбиазе. Эффективен при профилактике и лечении инфекционных осложне-

ний у хирургических больных, перитоните, хирургическом сепсисе. Целесообразно назначать хлортетрациклин при лечении заболеваний, вызванных устойчивыми к действию пенициллина и стрептомицина возбудителями.

Хлортетрациклин неэффективен при инфекциях, вызываемых мелкими вирусами, протеем, синегнойной палочкой и дрожжевыми грибами.

Местно препарат в виде мазей, растворов и присыпок применяют при лечении больных с ожогами, маститами, флегмонами, абсцессами и др.

Методом выбора при назначении хлортетрациклина является прием внутрь. При необходимости быстрого создания высоких концентраций в крови препарат в виде натриевой соли хлортетрациклина вводят внутривенно. Хлортетрациклин внутрь принимают за полчаса до еды или после еды в дозе 200—250 мг (200 000—250 000 ЕД), запивая водой или молоком. Максимальная разовая доза хлортетрациклина для взрослых составляет 500 мг (500 000 ЕД), максимальная суточная доза 2 г (2 000 000 ЕД). Суточную дозу вводят равными частями 4—6 раз в сутки. Продолжительность курса лечения чаще всего составляет 6—10 дней. При необходимости после 5—10-дневного перерыва проводят второй курс.

Детям антибиотик назначают из расчета 25 мг (25 000 ЕД) на 1 кг веса в сутки. Высшие дозы для детей: до 5 лет — 25 мг (25 000 ЕД) на 1 кг веса тела в сутки; 5—6 лет — разовая доза 100 мг (100 000 ЕД), суточная доза 400 мг (400 000 ЕД); 7—9 лет — разовая доза 150 мг (150 000 ЕД), суточная 600 мг (600 000 ЕД); 10—14 лет — разовая доза 200—250 мг (200 000—250 000 ЕД), суточная 800 мг — 1 г (800 000—1 000 000 ЕД).

Лечение хлортетрациклином следует проводить только по назначению и под наблюдением врача.

Противопоказаний к назначению этого антибиотика нет. Ограничения к применению распространяются на больных с выраженной лейкопенией, повышенной чувствительностью к антибиотику и с заболеваниями печени.

Ф о р м а в ы п у с к а. Хлортетрациклин для приема внутрь выпускают в виде таблеток, капсул и суспензии. В таблетке и капсуле содержится 100 мг (100 000 ЕД) или 250 мг (250 000 ЕД) антибиотика. С целью предупреждения грибковых осложнений (кандидозов) и уменьшения частоты побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта выпускают таблетки хлортетрациклина с нистатином или комплексом витаминов.

Таблетки хлортетрациклина с нистатином для приема внутрь содержат 200 мг (200 000 ЕД) хлортетрациклина и 100 000 ЕД нистатина. Дозы те же, что и для одного хлортетрациклина.

Таблетки хлортетрациклина с витаминами для приема внутрь содержат 100 мг (100 000 ЕД) хлортетрациклина и терапевтические дозы витаминов С и группы В. Дозировка та же, что и для одного хлортетрациклина.

Хлортетрациклин — суспензия. Жидкая лекарственная форма антибиотика для приема внутрь, коричневого цвета, сладкого вкуса с запахом ванилина и этилового спирта. Действующим компонентом суспензии является хлортетрациклин основание. Препарат выпускают во флаконах с содержанием 1 или 2 г (1 000 000 или 2 000 000 ЕД) антибиотика в каждом. К флакону прилагают

пластмассовую ложечку емкостью 5 мл. Препарат предназначен в основном для применения в детской практике.

Детям суспензию назначают из расчета 12—25 мг (12 000—25 000 ЕД) хлортетрациклина на 1 кг веса ребенка в сутки в зависимости от характера и тяжести заболевания. Дозируют суспензию специальной ложечкой или чайной ложкой. Одна чайная ложка (5 мл) содержит 100 мг (100 000 ЕД) хлортетрациклина. Новорожденным суспензию дозируют каплями. В 3 каплях суспензии содержится 2 мг (2000 ЕД) хлортетрациклина.

Максимальная суточная доза хлортетрациклина суспензии для взрослого составляет 2 г (2 000 000 ЕД). Суточные дозы детям и взрослым вводят равными частями 4—6 раз в сутки.

Местно хлортетрациклин применяют в виде водного раствора или 0,5—1% мазей для лечения больных с ожогами, флегмонами, абсцессами и др. Водный раствор для местного применения готовят ex tempore из расчета 1—5 мг в 1 мл. На очаг поражения накладывают салфетки, пропитанные водным раствором хлортетрациклина или мазью, и заменяют их через 12—24 часа. Продолжительность лечения от нескольких дней до 2 недель.

Хлортетрациклиновая глазная мазь (0,5—1%). Желтовато-коричневая масса однородной консистенции. Мазь готовят на ланолиново-вазелиновой основе. Применяют при лечении конъюнктивита, блефарита, кератита, язв роговицы, трахомы и других инфекционных заболеваний глаза, вызываемых чувствительными к хлортетрациклину возбудителями. Хлортетрациклиновая глазная мазь нетоксична, всасывается через неповрежденные кожные покровы и конъюнктиву глаза, не вызывает раздражающего действия.

Препарат применяют путем закладывания стеклянной лопаточкой за нижнее веко в конъюнктивальный мешок — 3—5 раз в день. В случае появления раздражения при длительном употреблении необходимо уменьшить частоту введения.

Форма выпуска. Мазь выпускают в тубах по 5; 10; 50 г. В 1 г 0,5% глазной мази содержится 5 мг (5000 ЕД), в 1 г 1% мази — 10 мг (10 000 ЕД) хлортетрациклина.

Дибномициновая мазь. Лекарственный препарат хлортетрациклина для местного применения, обладающий пролонгированным действием. Действующим началом мази является дибномицин, представляющий собой соединение, в состав которого входят 1 молекула N,N'-дибензилэтилендиамина, 2 молекулы хлортетрациклина и 1 молекула кристаллизационной воды.

Суммарная формула $C_{66}H_6N_6O_{16}Cl_2 \cdot H_2O$.

Молекулярный вес 1216,10.

Активность 846 ЕД/мг.

Дибномицин растворяется в воде (около 6 мг/мл), метаноле (около 16 мг/мл), рН насыщенного водного раствора 6,0—7,2. Дибномицин обладает широким спектром антибактериального действия, аналогичным другим тетрациклинам.

Дибномициновая мазь состоит из дибномицина (10 000 ЕД) и мазевой основы. Препарат малотоксичен, не обладает кумулятивным действием, быстро всасывается из конъюнктивального мешка. Обеспечивает действие на месте введения в течение 24—48 часов.

Дибномициновую глазную мазь применяют при лечении трахомы (трахоматозный паннус, кератиты и язвы роговицы), а также при острых конъюнктивитах, вызванных чувствительными к дибномицину возбудителями.

Мазь закладывают один раз в сутки стеклянной лопаточкой за нижнее или под верхнее веко больного в количестве 0,2—0,3 г. Легким массажем при помощи ватного тампона через закрытые веки мазь распределяют по всему конъюнктивальному мешку. Курс лечения трахомы продолжается от 2 до 5 месяцев в зависимости от формы и тяжести заболевания. Подробно принципы лечения трахомы тетрациклиновыми антибиотиками изложены в методическом указании Министерства здравоохранения РСФСР от 30 июня 1960 г.

Противопоказаний к применению дибиомициновой мази нет. Ограничением служит индивидуальная повышенная чувствительность к антибиотику. При длительном применении мази у некоторых больных могут возникнуть побочные реакции в виде аллергических конъюнктивитов и дерматитов.

Ф о р м а в ы п у с к а. Дибиомициновую мазь выпускают в алюминиевых тубах по 5; 10; 25 и 50 г.

Натриевая соль хлортетрациклина. Лекарственная форма для внутривенного введения.

Суммарная формула $C_{22}H_{22}N_2O_8ClNa \cdot H_2O$.

Молекулярный вес 518,89.

Представляет собой желтый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, рН водного раствора 8,0—8,4. Водные растворы натриевой соли при стоянии в условиях комнатной температуры через 3 часа после приготовления теряют 30% первоначальной активности. Водный раствор натриевой соли хлортетрациклина, содержащий 100 мг/мл (100 000 ЕД/мл), должен быть прозрачным и иметь рН 7,8—8,4. При хранении в сухом виде без доступа воздуха препарат стабилен в течение 6 месяцев.

Препарат малотоксичен, не обладает кумулятивным действием. Терапевтические концентрации в тканях сохраняются более продолжительное время, чем при приеме хлортетрациклина внутрь.

Внутривенное введение натриевой соли хлортетрациклина показано в тех случаях, когда необходимо быстрое создание высоких концентраций антибиотика в крови, а также при тяжелых формах заболеваний, когда прием внутрь затруднен или невозможен.

Препарат вводят внутривенно взрослым в виде водного раствора в дозе 100 мг (100 000 ЕД) 1—2 раза в сутки. Раствор готовят ex tempore. Противопоказаниями к применению служат повышенная чувствительность к антибиотику и заболевания печени.

Ф о р м а в ы п у с к а. Выпускают в герметически закрытых флаконах, содержащих 100 мг (100 000 ЕД) антибиотика.

Побочное действие тетрациклинов

Антибиотики тетрациклинового ряда малотоксичны, однако длительное лечение этими препаратами сопровождается побочными реакциями, иногда довольно серьезными. По данным различных авторов, частота осложнений при тетрациклинотерапии колеблется в пределах от 7 до 30%. Наиболее часто побочные реакции наблюдаются при лечении хлортетрациклином. Окситетрациклин занимает промежуточное положение. Наименее токсичный антибиотик этой группы — тетрациклин. Проявления лекарственной болезни при лечении тетрациклинами подразделяют на следующие группы:

1) токсическое действие на организм в целом или его отдельные органы;

2) аллергические реакции (анафилактический шок, аллергические реакции, контактные дерматиты, фотодерматозы);

3) побочные реакции, связанные с действием тетрациклинов на нормальную флору (стафилококковые энтероколиты, кандидозы, гиповитаминозы).

Токсическое действие тетрациклинов на организм чаще всего связано с применением высоких доз препаратов или обусловлено повышенной чувствительностью организма. При внутривенном введении тетрациклинов в больших дозах или при чередующемся пероральном и внутривенном введении наблюдаются осложнения со стороны печени: ее увеличение, гипербилирубинемия, легкая желтушность. Чаще всего эти нарушения имеют функциональный характер и являются полностью обратимыми.

Осторожность следует соблюдать при нарушении выделительной функции почек, нефропатиях беременных. Вследствие нарушения нормального выведения антибиотика клетки печени подвергаются длительному токсическому воздействию, что может привести к жировой дегенерации и даже к некрозу печени. Имеются данные о том, что концентрация тетрациклинов в крови, превышающая 16 мкг/мл, может представлять опасность, а 120 мкг/мл — привести к смертельному исходу. Наиболее выражено токсическое действие на печень хлорсодержащих тетрациклинов — хлортетрациклина и диметилхлортетрациклина.

Во избежание токсических реакций со стороны печени суточная доза тетрациклина не должна превышать 2 г, а при нарушении выделительной функции почек составлять 25—50% от обычной. Лечение в этом случае должно проводиться под контролем определения концентрации антибиотика в крови.

Пероральное применение тетрациклинов в обычных терапевтических дозах может сопровождаться нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта. Основные проявления действия тетрациклинов на желудочно-кишечный тракт: понижение аппетита, тошнота, рвота, вздутие живота, понос.

Наиболее характерным проявлением раздражающего действия тетрациклинов на слизистые оболочки являются осложнения со стороны полости рта: язвенный или везикулярный стоматит, сопровождающийся жжением и сухостью во рту, болезненностью, краснотой и образованием пузырей на слизистой оболочке щек. Язык при этом красный, гладкий, блестящий и отечный. Мягкое небо, гортань, глотка интенсивно полнокровны и отечны.

У некоторых больных после 4—7 дней лечения тетрациклином развивается аноректальный или гениторектальный синдром с явлениями колита, проктита, прурита, вульвовагинита, баланита, болезненной дефекацией и тенезмами, слизью и кровью в испражнениях. В основе этих реакций лежит комплекс причин: токсическое действие тетрациклиновых антибиотиков на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, повышенная чувствительность, гиповитаминоз витаминов комплекса В, усиленное размножение дрожжевых грибов и других устойчивых к действию тетрациклинов факультативно патогенных микроорганизмов и т. д. Роль и место каждого из факторов в развитии этих реакций варьируют в зависимости от индивидуальных особенностей больного.

Аллергические реакции при лечении тетрациклинами возникают довольно редко (0—4%). Эти реакции чаще всего наблюдаются у людей с повышенной кожной чувствительностью и проявляются в дер-

матитах, экзематозных поражениях, гиперергическом воспалении слизистых оболочек. Кожные высыпания обычно возникают после 9—12 дней лечения и могут сопровождаться повышением температуры и зудом. Сыпь чаще всего носит скарлатиноподобный или коревидный характер. Возможны также экземы, пузыревидные высыпания, дерматиты. Анафилактические реакции бывают очень редко.

Описаны случаи фотодерматозов (фотодинамических реакций), наблюдавшихся при лечении диметилхлортетрациклином, реже хлортетрациклином и окситетрациклином. Частота этих реакций (от 1 до 20%, по данным различных авторов) зависит от применяемой дозы, продолжительности лечения, времени года (интенсивности солнечного свечения). Основными симптомами являются краснота и отек кожи, протяженность которых ограничена освещенными участками кожи. Фотодерматозы характеризуются медленным обратным развитием (в течение 2—4 недель), остаточной пигментацией и в ряде случаев отслоением ногтей.

Одним из проявлений побочного действия тетрациклинов являются суперинфекции, вызываемые устойчивыми к действию этих антибиотиков микроорганизмами. Известно, что при приеме тетрациклинов внутрь наблюдаются качественные изменения в составе нормальной микрофлоры слизистых оболочек: рост кишечных палочек, молочнокислых бактерий и др. угнетается и чувствительная микрофлора замещается микроорганизмами, естественно устойчивыми или приобретшими устойчивость к примененным препаратам (*Candida*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*). Эти микроорганизмы у ослабленного больного могут распространяться по всему организму, вызывая тяжелые, длительно протекающие инфекции. Немаловажную роль в диссеминации этих микробов играет и изменение проницаемости слизистых оболочек, связанное с подтвержденным гистологически токсическим действием тетрациклинов на кишечную стенку (ретикулярную строму и эпителий слизистых оболочек).

Среди вторичных инфекций, возникающих иногда в процессе тетрациклинотерапии, особое место занимают кандидозы — заболевания, вызываемые дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Чаще всего *Candida* поражает слизистые оболочки и кожные покровы человека. Однако в ряде случаев этот микроорганизм, усиленно размножаясь в ослабленном основном заболеванием организме, вызывает поражения внутренних органов (легкие, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, оболочки сердца, мозга и т. д.). Инфекция, развивающаяся первоначально как локальное поражение, может принимать генерализованный характер, протекая в виде хронического кандидосепсиса. Если диагностика кандидозов слизистых оболочек и кожных покровов не представляет затруднений и может быть подтверждена микроскопическим исследованием налета со слизистой оболочки или чешуек кожи из очага поражения, то своевременное распознавание кандидоза внутренних органов связано с определенными трудностями.

А. М. Арневич указывает некоторые общие черты, характеризующие условия возникновения и течения этих заболеваний, которые помогают диагностировать генерализованные кандидозы: 1) кандидозы внутренних органов возникают чаще всего у тяжелых, истощенных больных, а также у людей пожилого возраста или маленьких детей; 2) чаще они развиваются на фоне длительного комбинированного применения нескольких антибиотиков; 3) течение основного заболевания не улучшается в процессе антибиотикотера-

III, а ухудшается, температура повышается и становится иногда гектической, характерно появление резкой адинамии и проливного пота; 4) при микроскопическом исследовании мокроты, соскоба со слизистых или осадка мочи обнаруживаются клетки и мицелии дрожжеподобных грибов.

Наиболее тяжелым и опасным осложнением тетрациклинотерапии является стафилококковый энтероколит. Он встречается довольно редко, однако характеризуется исключительно тяжелым течением, приводящим в большинстве случаев к смертельному исходу.

Обычно выделяют две клинические формы этого заболевания: «холероподобную», характеризующуюся профузным поносом, приводящим к обезвоживанию организма и расстройству кровообращения, и «гипертоксическую», сопровождающуюся тяжелым коллаптоидным состоянием без существенных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, в течение 4—5 часов заканчивающимся смертью больного.

Кроме стафилококков и дрожжеподобных грибов, вторичные инфекции, осложняющие лечение тетрациклином, могут быть вызваны *Proteus*, *Pseudomonas* и другими микроорганизмами.

Наряду с осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта, не представляющими угрозы для жизни больного, описаны септицемия, менингиты, отиты, пиелонефриты, вызванные этими микроорганизмами.

Возможность возникновения осложнений, связанных с подавлением тетрациклинами нормальной микрофлоры, свидетельствует о необходимости соблюдать осторожность при длительном лечении этими антибиотиками, а также при их использовании для стерилизации кишечника перед хирургическими операциями. Применение окситетрациклина в дозе 750 мг каждые 6 часов может почти полностью освободить содержимое кишечника от бактерий группы кишечной палочки при полном сохранении протей, синегнойной палочки, дрожжеподобных грибов и т. д.

Описана группа осложнений, связанных с отложением тетрациклиновых антибиотиков в зубах, ногтях, костях и тканях. При лечении тетрациклинами каких-либо заболеваний у женщины в период беременности возможно отложение этих антибиотиков в костях скелета плода, что может сопровождаться замедлением роста костей. Применение необоснованно высоких доз тетрациклиновых антибиотиков у новорожденных и грудных детей приводит в ряде случаев к отложению препаратов в зубной эмали и дентине. Это способствует гипоминерализации зубов, гипоплазии зубной эмали, увеличению частоты кариеса.

Интенсивность изменений зависит от применяемой дозы антибиотика.

Для уменьшения частоты этих осложнений: 1) не следует назначать тетрациклины детям с профилактической целью; 2) у детей первых лет жизни тетрациклины следует назначать только при тех заболеваниях, которые не поддаются лечению другими антибиотиками; 3) для предупреждения поражений зубов у детей и отложения тетрациклинов в костях скелета необходимо ограничить применение этих препаратов у беременных, особенно в последние месяцы беременности.

Тетрациклиновые антибиотики могут оказывать токсическое действие на кроветворную систему, что проявляется повышенной кровоточивостью и точечными кровоизлияниями в различных органах.

некоторым снижением уровня протромбина и уменьшением числа тромбоцитов.

Тетрациклины нарушают синтез некоторых витаминов (группа В и витамин К), подавляют активность ферментов (пепсин, липаза, амилаза), снижают способность организма к выработке иммунитета.

Побочные реакции, возникающие в ряде случаев при лечении тетрациклинами, могут быть сведены до минимума при правильном и рациональном применении этих антибиотиков. Для предупреждения токсического действия на организм тетрациклины следует назначать взрослым в дозах, не превышающих 2 г в сутки, детям — не более 0,025 г на 1 кг веса в сутки дробными порциями с большим количеством жидкости (лучше молока). При появлении первых симптомов непереносимости и особенно поноса необходимо немедленно прекратить лечение этими препаратами. Раздражающее действие на пищеварительный тракт, а также нарушения витаминного обмена могут быть значительно уменьшены при комбинированном применении тетрациклинов с витаминами группы В в терапевтических дозах.

СТРЕПТОМИЦИНЫ

Стрептомицины — антибиотики, образуемые актиномицетами. Способность образовывать стрептомицин выявлена у многих штаммов актиномицетов, относящихся к видам: *Streptomyces griseus*, *Str. bikiniensis*, *Str. olivaceus*, *Str. mashuensis*.

Продуцентом стрептомицина, используемым для промышленного производства, является *Str. globisporus streptomycin*, путем селекции которого были получены высокопродуктивные штаммы.

Первый и наиболее важный антибиотик данной группы — стрептомицин — был получен в конце 1943 г. В 1946 г. путем каталитического восстановления альдегидной группы стрептомицина в оксиметильную получен дигидрострептомицин. В дальнейшем (1957) было установлено, что дигидрострептомицин также является природным веществом, продуцируемым *Str. humidus*.

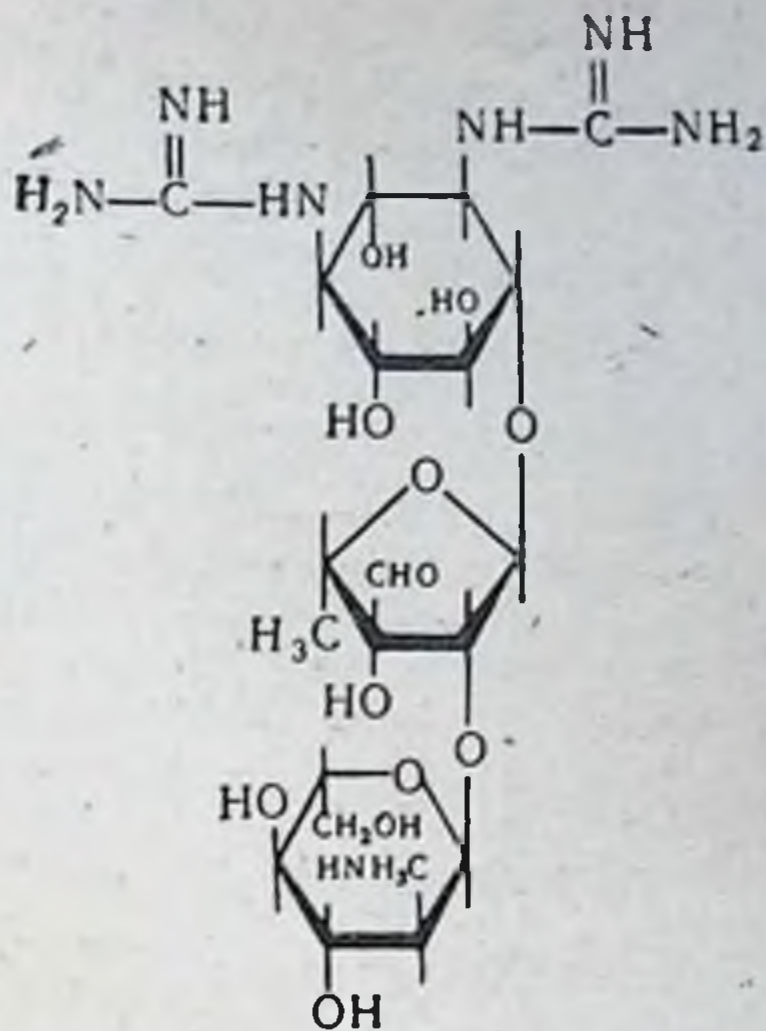
Два других стрептомициновых антибиотика — маннозидострептомицин и оксистрептомицин — были получены в 1947 и 1950 гг. Однако вследствие меньшей активности и большей токсичности практического применения эти препараты не нашли.

Синонимы: стрептомицин — Streptomycin, Diplostrep, Endostrep, Strepulfat, Strepolin, Strycin, Strysolin; Дигидрострептомицин — Dihydrostreptomycin, Bactemycin, Coryfax, Dicromycine, Didrocyn, Dihydrostrep, Distrepcin, Doramicin, Salvostrept.

Физико-химические свойства

По своей природе стрептомицин является органическим основанием, молекула которого состоит из двух частей: стрептидина и стрептобиозамина. В молекуле стрептомицина стрептобиозамин связан через атом кислорода с 4-м углеродным атомом стрептидина.

Дигидрострептомицин отличается от стрептомицина лишь отсутствием альдегидной группы, которая превращается в оксиметильную при восстановлении стрептомицина в дигидрострептомицин. Оба антибиотика легко образуют соли, многие из которых могут быть



получены в кристаллическом состоянии. Наиболее употребляемыми из солей стрептомицина и дигидрострептомицина являются сернистая, парааминосалициловая, пантотеновокислая, хлористоводородная, а также хлоркальциевый комплекс стрептомицина (табл. 70).

Т а б л и ц а 70

Основные показатели различных препаратов стрептомицина

Препарат	Суммарная формула	Молекулярный вес
Стрептомицин сульфат	$(C_{21}H_{39}O_{12}N_7)_2 \cdot 3H_2SO_4$	728,7
Стрептомицин основание	$C_{21}H_{39}O_{12}N_7$	581,6
Дигидрострептомицин сульфат	$(C_{21}H_{41}O_{12}N_7)_2 \cdot 3H_2SO_4$	730,7
Дигидрострептомицин основание	$C_{21}H_{41}O_{12}N_7$	583,6

Стрептомицин и дигидрострептомицин хорошо растворимы в воде (от 250 до 500 мг/мл), в растворах новокаина, значительно меньше в органических растворителях. Стабильность растворов стрептомицина зависит от pH среды и температуры хранения (табл. 71).

Растворы стрептомицина и дигидрострептомицина сохраняют активность при pH 4,0—7,0 и температуре 28° в течение 2 месяцев, а при температуре 4° — свыше 3 месяцев. Нагревание до 70° в течение 30 минут не сопровождается инактивацией растворов. При нагревании до 100° в течение 10 минут происходит потеря 50% активности.

Стрептомицин легко разрушается при нагревании в водных растворах кислот и щелочей, а также при действии абсолютных спир-

Влияние температуры и рН среды на устойчивость стрептомицина

рН	Период полураспада (часы) при температуре			
	7°	28° -	50°	95°
0,8	1200	110	8	37
1,7	Устойчив	1500	90	
2,7	»	Устойчив	990	
5,5	»	»	4600	
7,0	»	»	—	
8,6	»	1100	50	
9,5	3000	300	26	
11,2	—	16	—	

тов. Дигидрострептомицин в щелочных растворах более стабилен. Антибиотическая активность стрептомицина снижается в присутствии глюкозы, пептона, цистина, глутамина, некоторых неорганических и органических кислот (аскорбиновая, фумаровая, пировиноградная). Стрептомицин частично инактивируется при действии некоторых окислителей: марганцовокислого калия, перекиси водорода и др. при концентрациях 5—40 мкг/мл белками сыворотки крови (при температуре 37°) связывается 25—30% стрептомицина и 14—16% дигидрострептомицина.

За единицу активности всех препаратов стрептомицина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого стрептомицина основания. Теоретическая активность стрептомицина основания равна 1000 ЕД/мг. Товарные препараты антибиотика должны содержать не менее 730 ЕД/мг. Теоретическая активность сульфата стрептомицина 800 ДЕ/мг.

За единицу активности всех препаратов дигидрострептомицина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого дигидрострептомицина основания, теоретическая активность которого — 1000 ЕД/мг. Активность товарных препаратов антибиотика должна быть не менее 600 ЕД/мг. Теоретическая активность сульфата дигидрострептомицина 799 ЕД/мг.

Хранят препараты стрептомицина и дигидрострептомицина в сухом темном помещении при комнатной температуре.

Биологические свойства стрептомицина и дигидрострептомицина в связи с их сходством рассматриваются вместе.

Антимикробное действие. Стрептомицин — антибиотик с широким антибактериальным спектром действия. В концентрациях меньше 10 мкг/мл подавляет рост большинства микробов, относящихся к родам *Brucella*, *Klebsiella*, *Mycobacterium*, *Neisseria*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus* и др. Высокочувствительна к действию стрептомицина палочка Фридендера. Резистентные к препарату штаммы этого микроорганизма встречаются очень редко. Менее чувствительны к действию антибиотика представители родов *Aerobacter*, *Alcaligenes*, *Corynebacterium*, *Diplococcus*, *Staphy-*

lococcus, *Streptococcus*, *Vibrio*. Подавление роста большинства штаммов этих микроорганизмов наблюдается при концентрациях 10—100 мкг/мл. Хотя среди представителей *Proteus* и *Pseudomonas* встречаются отдельные чувствительные к стрептомицину штаммы, в целом большинство микробов, относящихся к этим видам, являются природноустойчивыми. Стрептомицин неактивен в отношении анаэробов, почти всех грибов, простейших, риккетсий и вирусов (табл. 72).

Антибиотическое действие дигидрострептомицина аналогично стрептомицину (табл. 73).

Различие проявляется лишь в отношении некоторых видов *Salmonella* (*Salm. schottmuelleri*, *Salm. typhosa*), на которые дигидрострептомицин действует несколько слабее, чем стрептомицин. Активность стрептомицина и дигидрострептомицина *in vitro* не всегда совпадает с их активностью *in vivo*. Так, несмотря на высокую чувствительность *Brucella*, *Salmonella* и *Shigella in vitro*, оба антибиотика недостаточно эффективны при лечении заболеваний, вызываемых этими микробами. В отличие от пенициллина стрептомицины активны в отношении не только размножающихся микробов, но и находящихся в стадии покоя. Однако действие их проявляется сильнее в отношении микробов, находящихся в состоянии размножения. Стрептомицин активно подавляет рост микробов в аэробных условиях, в анаэробных же его активность значительно снижается (в 20—30 раз).

Стрептомицин — антибиотик с бактерицидным типом антимикробного действия. Стрептомицин малоактивен в отношении внутриклеточно расположенных микробов. В терапевтических концентрациях на внутриклеточно расположенные возбудители антибиотик не действует. Для проявления действия требуются в 20 раз большие дозы препарата.

Серьезной проблемой стрептомицинотерапии является быстрое появление устойчивых к антибиотику штаммов бактерий. *In vitro* при последовательных пересевах на средах с постепенно увеличивающимися концентрациями антибиотика устойчивость отдельных штаммов микробов повышается в 400—1600 раз уже после 2—3 пассажей.

Штаммы микробов, приобретая устойчивость к стрептомицину, сохраняют это свойство даже при многократных пересевах на среды, не содержащие антибиотика. Устойчивые к стрептомицину штаммы отличаются от исходных особенностями обмена; вирулентные свойства обычно остаются неизменными. Иногда наблюдается образование стрептомицинозависимых форм микробов, требующих для своего развития в среде стрептомицина и неспособных расти на средах, не содержащих этого антибиотика. Клинического значения это явление не имеет.

В клинике в процессе стрептомицинотерапии у быстро размножающихся микробов устойчивость к антибиотику может возникнуть в течение нескольких дней. Имеются сообщения о возрастании почти в 4000 раз устойчивости к антибиотику у грамотрицательных бактерий при кратковременном лечении (в течение нескольких дней) больных с заболеваниями мочевыводящих путей желудочно-кишечного тракта.

При лечении туберкулеза вследствие длительности стадии пролиферации микобактерий резистентность к стрептомицину развивается медленнее, нередко спустя несколько недель после начала лечения.

Антимикробный спектр стрептомицина

Таблица 72

Микроорганизм	МПК, мкг/мл		
	наиболее чувствительные штаммы	наименее чувствительные штаммы	большинство штаммов
<i>Actinobacillus (Malleomyces) mallei</i>	10	> 10	> 10
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,3	1000	25
<i>Alcaligenes sp.</i>	2	64	25
<i>Bacillus anthracis</i>	0,25	10	5
» <i>cereus</i>	0,83	2	1
» <i>cereus var. myco-</i> <i>ides</i>	0,13	8	4
<i>Bacillus megatherium</i>	0,25	4	2
» <i>subtilis</i>	0,056	128	25
<i>Haemophilus pertussis</i>	1,2	50	5
<i>Blastomyces dermatidis</i>			Устойчивы
<i>Borrelia recurrentis</i>	1	10	8
<i>Brucella abortus</i>	0,5	3,75	2
» <i>melitensis</i>	0,5	128	5
» <i>suis</i>	0,5	2/5	1
<i>Candida albicans</i>			Устойчивы
<i>Clostridium botulinum</i> —			»
» <i>perfringens</i>			»
» <i>sporogenes</i>			»
» <i>tetani</i>			»
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,4	200	20
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2,5	250	100
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	0,5	50	25
<i>Entamoeba histolytica</i>			Устойчивы
<i>Escherichia coli</i>	0,015	1000	25
<i>Haemophilus ducreyi</i>	1	15	10
» <i>haemolyticus</i>	0,8	3,0	1,5
» <i>influenzae</i>	0,5	50	5
<i>Histoplasma capsulatum</i>			Устойчивы
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,015	1000	3
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	2,5	1,75
<i>Mycobacterium avium</i>	0,4	50	20
» <i>bovis</i>	0,1	10	5
» <i>tuberculosis</i>	0,1	12,5	5
<i>Neisseria catarrhalis</i>	1,0	4,0	2
» <i>gonorrhoeae</i>	1,0	40	5
» <i>meningitidis</i>	1,0	40	5
<i>Pasteurella multocida</i>	1,0	10	5
» <i>pestis</i>	0,5	20	3
» <i>tularensis</i>	0,15	0,4	0,2
<i>Proteus vulgaris</i>	1,0	> 1000	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1	1000	50

Микроорганизм	МПК, мкг/мл		
	наиболее чувствительные штаммы	наименее чувствительные штаммы	большинство штаммов
<i>Salmonella schottmuelleri</i>	0,004	32	5
» <i>typhosa</i>	0,004	20	5
<i>Shigella dysenteriae</i>	2	8	5
» <i>paradysenteriae</i>	0,25	10	5
<i>Shigella sonnei</i>	1	7	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,03	>256	50
<i>Streptococcus pyogenes</i> группа А	6,2	100	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> группа D	0,2	>100	50
<i>Vibrio cholerae</i>	0,5	500	50

Таблица 73

Сравнение антибиотической активности дигидрострептомицина и стрептомицина *in vitro*

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	
	дигидрострептомицин	стрептомицин
<i>Aerobacter aerogenes</i>	3,2	2,7
<i>Brucella abortus</i>	0,7	0,8
<i>Escherichia coli</i>	7	6
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,5	2,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,7	1,7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,5—2	0,5—2
<i>Salmonella enteritidis</i>	2—6	1,5—4
» <i>gallinarum</i>	12	30
» <i>pullorum</i>	20	25
» <i>schottmuelleri</i>	35	10
» <i>typhosa</i>	35—50	10—12
<i>Shigella sp.</i>	6	6
» <i>sonnei</i>	8,5	7,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,5	0,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	16	12

У больных, лечившихся одним стрептомицином в течение 100—120 дней, устойчивыми к действию антибиотика становятся 70—80% выделенных микобактерий. Предполагают, что развитие устойчивости к стрептомицину связано с селекцией первично резистентных штаммов микробов, постепенно вытесняющих чувствительные

к антибиотику особи. Мутациям в механизме приобретения устойчивости в клинике отводится второстепенная роль. Замедлить или даже преодолеть развитие устойчивости микобактерий удается при сочетании применения стрептомицина с другими туберкулостатиками (ПАСК, фтивазидом и др.). Целесообразным также является чередование стрептомицина с другими противотуберкулезными антибиотиками (виомицин, канамицин).

Синергидной в отношении большинства микроорганизмов является комбинация стрептомицина с пенициллином. Стрептомицин с успехом применяют также в сочетании с полимиксином и сульфонамидными препаратами.

Вследствие быстрого развития устойчивости у грамотрицательных бактерий стрептомицин при инфекциях, вызываемых этими микроорганизмами, практически вытеснен антибиотиками широкого спектра действия.

В настоящее время стрептомицин применяется преимущественно при лечении туберкулеза, а также в сочетании с пенициллином в тех случаях, когда необходимо расширить спектр действия этого антибиотика.

Устойчивость к стрептомицину сопровождается полной перекрестной устойчивостью к дигидрострептомицину и частичной — к действию антибиотиков группы аминогликозидов.

Механизм действия. В соответствии с современными представлениями антимикробная активность стрептомицина связана с подавлением синтеза белка.

В конце 40-х — середине 50-х годов господствовало представление о том, что антибиотическое действие стрептомицина обусловлено торможением аэробного распада углеводов, нарушениями в цикле трикарбоновых кислот. В дальнейшем было установлено, что стрептомицин подавляет образование адаптивных ферментов у чувствительных к нему бактерий. Причиной такого подавления служит, по-видимому, нарушение реакций, лежащих в основе белкового синтеза. Многообразие ферментных систем, которые повреждает стрептомицин, свидетельствует о наличии общего звена, на которое направлено действие этого антибиотика.

Испытание действия стрептомицина на включение в белки C^{14} -лейцина, C^{14} -тирозина, S^{35} -метионина и др. показало, что антибиотик подавляет белковый синтез даже при кратковременном контакте. Чувствительным к действию стрептомицина оказался белковый синтез «необходимый для размножения»; на покоящиеся клетки антибиотик действовал слабее.

В настоящее время принято считать, что стрептомицин связывается с рибосомами микробной клетки, предотвращая взаимодействие с рибосомами РНК.

Нарушение метаболизма, происходящее в результате контакта микробной клетки со стрептомицином, не ограничивается торможением белкового синтеза. Стрептомицин вызывает диффузию в окружающую среду аминокислот, нуклеотидов и ионов калия. Предполагается, что выделение нуклеотидов обусловлено блокированием синтеза РНК и усилением ее деградациии. Первыми освобождаются из клетки вновь синтезированные нуклеотиды, а затем продукты распада РНК. Выход нуклеотидов и других низкомолекулярных веществ связан с изменением проницаемости цитоплазматической мембраны. Стрептомицин вначале фиксируется мембраной, нарушая ее проницаемость, затем в клетку с поврежденной мембраной про-

никает дополнительное количество антибиотика, которое связывается нуклеиновыми кислотами и другими рецепторами анионного характера. Поглощение стрептомицина клеткой уменьшают: низкая температура, удаление из среды источников азота, анаэробные условия культивирования, ингибиторы белкового синтеза и энергодающих реакций. Таким образом, все факторы, препятствующие размножению клеток или синтезу белка в неразмножающихся клетках, уменьшают поглощение стрептомицина и ослабляют его антимикробную активность.

Выдвинуто предположение, что адсорбция и перенос стрептомицина через мембрану в цитоплазму происходят только при наличии в клетке условий для белкового синтеза. Прямое разрушающее действие антибиотика на сформированную мембрану в настоящее время отрицается. Торможение образования цитоплазматической мембраны, по-видимому, является частным случаем угнетающего действия стрептомицина на белковый синтез.

Всасывание, распределение и выведение. В лечебной практике наиболее часто применяются сернокислая соль и кристаллический хлоркальциевый комплекс стрептомицина, сернокислая, пантотеновокислая и парааминосалициловая соли дигидрострептомицина. Оба антибиотика вводят в организм парентерально. Для введения в спинномозговой канал используют только хлоркальциевый комплекс стрептомицина. Внутрь в связи с плохой всасываемостью из желудочно-кишечного тракта стрептомицин назначают только при кишечных инфекциях.

После парентерального введения стрептомицин быстро всасывается. Пик концентрации в крови отмечают обычно через 1—2 часа после инъекции препарата. При введении стрептомицина в обычно употребляющихся дозах уровень антибиотика в сыворотке увеличивается пропорционально увеличению дозы (табл. 74).

Т а б л и ц а 74

Средние концентрации стрептомицина в сыворотке крови при внутримышечном введении

Однократная доза		Концентрация в сыворотке крови (мкг/мл) после введения через				
г	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов
0,25	4	8—12	3—6	0—4	—	—
0,5	7—8	20—30	9—15	5—8	3—5	2—3
1,0	15	30—40	15—27	5—22	7—18	5—10
1,5	25	35—60	18—35	8—22	6—15	5—10

У новорожденных пик концентрации в крови наблюдается через 15 минут после введения. После однократного введения в дозе 10 мг/кг уровень стрептомицина в крови к этому времени достигает 22 (13—37) мкг/мл, а через 12 часов падает до 5 (4—10) мкг/мл. Вследствие замедленного выведения у новорожденных время, в течение которого выделяется половина введенного антибиотика, со-

ставляет в среднем 285 минут, тогда как у взрослых оно колеблется в пределах 130—190 минут.

По сравнению с пенициллином всасывание стрептомициновых антибиотиков осуществляется медленнее. Терапевтическая концентрация в крови держится после однократного введения препарата в течение 8 часов и более. В качестве терапевтической при заболеваниях, вызываемых чувствительными к стрептомицину возбудителями, считают концентрацию 5 мкг/мл.

При внутривенном введении удается очень быстро создать высокие, но быстро снижающиеся уровни антибиотика в крови. Через 60—90 минут после внутривенного введения концентрация стрептомицина в крови уже соответствует уровню, создаваемому при внутримышечном применении. В связи с опасностью развития токсических реакций внутривенно антибиотик (лекарственные формы для внутривенного введения) следует вводить с осторожностью. При медленном, капельном введении токсические реакции практически не представляют опасности.

При подкожном применении стрептомицина всасывается медленнее, и концентрации, соответствующие таковым при внутримышечном введении, наблюдаются только через 2—3 часа после инъекции.

При пероральном применении антибиотик всасывается плохо. При приеме внутрь стрептомицина с мочой выделяется не более 0,5—2% введенной дозы, тогда как в испражнениях можно обнаружить до 70—100% (8—10 мг/г). Антибиотик не всасывается (осуществляя лишь местное действие) при применении в виде аэрозолей и rectum.

После парентерального введения стрептомицина обнаруживается в большинстве жидкостей организма: в перитонеальной и плевральной, стекловидном теле глаза, желчи, моче.

Стрептомицин в обычных условиях практически не проникает через гемато-энцефалический барьер. В спинномозговой жидкости удается обнаружить не более 2—3% уровня антибиотика в сыворотке. При менингите стрептомицин проникает в спинномозговой канал в больших количествах (10—50% от уровня в крови), причем концентрация антибиотика находится в определенной зависимости от степени воспалительного процесса мозговых оболочек.

В больших количествах стрептомицин обнаруживается в плевральной полости, особенно при острых воспалительных процессах (до 50% уровня в крови). При хронических нагноительных процессах (эмпиема плевры) условия диффузии затрудняются и хорошего терапевтического эффекта удается добиться лишь при внутриплевральном введении антибиотика после предварительного отсасывания содержимого плевральной полости. В полости перикарда и синовиальной жидкости содержание стрептомицина обычно составляет 20—30% уровня в крови. В перитонеальной жидкости при перитоните он обнаруживается в особенно высоких концентрациях (50—100% уровня в крови).

Стрептомицин легко проходит через плаценту. Концентрации его в крови пупочной вены и в амниотической жидкости достигают почти 50% уровня в крови матери.

Концентрация стрептомицина в большинстве органов и тканей человеческого организма превышает 30% от его содержания в крови. В наибольшем количестве стрептомицин содержится в почках, в несколько меньшем — в легких, сердечной мышце. Антибиотик практически не обнаруживают в мозге, селезенке, лимфатических

узлах, костной ткани. При нормальной функции печени в высоких концентрациях (почти в 2 раза превышающих уровень в крови) стрептомицин концентрируется в желчи печеночных ходов. При нарушении функции печени в желчь поступает в незначительных количествах. При закупорке ductus cysticus антибиотик в желчный пузырь не попадает. При холецистите содержание его в желчном пузыре составляет 70—80% уровня в крови.

Стрептомицин быстро выводится из организма, не накапливаясь в нем даже после введения больших доз. Основное количество введенного внутримышечно антибиотика (50—60%) выводится с мочой в течение 12—24 часов путем клубочковой фильтрации. Около половины выделяемого с мочой стрептомицина выводится в течение первых 2—3 часов, при этом концентрация антибиотика в моче в зависимости от применяемой дозы колеблется в пределах 200—1000 мкг/мл. Довольно большая часть введенного антибиотика ($\frac{1}{3}$) разрушается в организме и выводится в виде лишенных антибактериальной активности продуктов. При парентеральном применении с калом выделяется около 2% введенной дозы.

При нарушении выделительной функции почек выделение стрептомицина замедляется. В этих условиях в связи с накоплением антибиотика в организме даже небольшие дозы препарата могут вызвать тяжелые нейротоксические реакции.

СТРЕПТОМИЦИН СУЛЬФАТ

Сульфат стрептомицина представляет собой порошок или пористую массу белого цвета, без запаха, горьковатого вкуса, легко растворимую в воде, устойчивую в водных растворах, в слабокислой среде, к действию света, гигроскопическую.

Стрептомицин является эффективным средством при лечении туберкулеза. Он рассматривается как основной противотуберкулезный препарат, применяемый при всех формах туберкулеза легких (инфильтративно-деструктивный, гематогенно-диссеминированный, туберкулезная пневмония и т. д.), туберкулезе лимфатических узлов, гортани, трахеи, бронхов, кишечника, мочеполовых органов, серозных оболочек, костей, суставов, глаз, кожи.

Стрептомицин широко используют при лечении туляремии, чумы, бруцеллеза, менингитов различной этиологии, бактериального эндокардита, перитонитов, инфекций мочевых путей, кишечных инфекций и других заболеваний, вызываемых чувствительными к стрептомицину возбудителями. В связи с быстрым возникновением устойчивости рекомендуется в процессе лечения повторно проверять чувствительность возбудителя к этому антибиотику.

При сочетанном применении стрептомицина с другими антибиотиками лекарственная устойчивость развивается значительно реже. В комбинации с пенициллином стрептомицин обладает синергидным действием в отношении многих видов микробов.

Способы применения и дозы. Сульфат стрептомицина применяют внутримышечно, местно, в виде аэрозолей, внутритрахеально, внутривенно, вводят в полости, употребляют внутрь.

Внутримышечно у взрослых антибиотик вводят в дозе 500 000—1 000 000 ЕД в сутки. Высшая разовая доза 1 000 000 ЕД. Высшая суточная доза 2 000 000 ЕД. Детям препарат назначают из расчета: до 4 лет — высшая разовая доза 100 000—125 000 ЕД, высшая су-

Точная доза 220 000 — 250 000 ЕД; 5—6 лет — высшая суточная доза 250 000—300 000 ЕД, 7—9 лет — высшая суточная доза 300 000—350 000 ЕД, 10—14 лет — высшая суточная доза 400 000—500 000 ЕД.

При лечении инфекций, вызываемых грамотрицательными бактериями, суточная доза вводится дробно, в 2—3 приема, с интервалом 6—8 часов. При туберкулезе допустимо введение всей суточной дозы один раз в сутки. Курсовая доза препарата устанавливается индивидуально для каждого больного в зависимости от характера и формы заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата.

Для внутримышечного введения антибиотик растворяют в дистиллированной воде, физиологическом растворе или 0,25—0,5% растворе новокаина из расчета 2—5 мл на 1 000 000 ЕД. Раствор готовят ex tempore.

При заболеваниях дыхательных путей и легких стрептомицин может применяться в виде аэрозолей или интратрахеальных и интробронхиальных введений.

Интратрахеально (интробронхиально) препарат вводят в дозе 200 000—500 000 ЕД в 5—10 мл 0,5% раствора новокаина 2—3 раза и более в неделю.

В виде аэрозолей стрептомицин применяют в тех же дозах в 3—5 мл (при тепловлажной ингаляции в 25—100 мл) физиологического раствора или дистиллированной воды. Детям при этом способе введения стрептомицин назначают из расчета 2000—5000 ЕД на 1 кг веса. В зависимости от показаний в ингалируемый раствор можно включать и другие лекарственные средства.

В полости стрептомицин вводят в дозах 250 000—500 000 ЕД взрослым, детям дозу уменьшают соответственно возрасту.

Внутрь при кишечных инфекциях антибиотик назначают из расчета 30 000 ЕД на 1 кг веса больного.

Сульфат стрептомицина можно применять в сочетании с ПАСК, фтивазидом и другими антибактериальными препаратами. Категорически противопоказано назначение стрептомицина в сочетании с виомицином, канамицином и неомицином (опасность кумуляции ототоксического действия).

Применение стрептомицина ограничивают при явлениях повышенной чувствительности больных к препарату, функциональных расстройствах слухового и вестибулярного аппаратов. Стрептомицин применяют с осторожностью при нарушении выделительной функции почек, при тяжелых формах гипертонической болезни, после перенесенного инфаркта миокарда.

Форма выпуска. Стрептомицин сульфат выпускают во флаконах по 250; 500 мг и 1 г (250 000; 500 000 и 1 000 000 ЕД).

СТРЕПТОМИЦИН ХЛОРКАЛЬЦИЕВЫЙ КОМПЛЕКС

Препарат представляет собой кристаллический порошок или пористую массу белого цвета, хорошо растворимую в воде.

Хлоркальциевый комплекс стрептомицина применяется при лечении менингита туберкулезной этиологии, а также менингитов, вызываемых другими, чувствительными к стрептомицину микроорганизмами. Подобно сульфату стрептомицина хлоркальциевый комплекс можно вводить внутримышечно при следующих заболеваниях:

- 1) туберкулезе легких, лимфатических узлов, гортани, трахеи, ки-

шечника, мочеполовых органов, серозных оболочек, туберкулезе костно-суставного аппарата, глаз и кожи; 2) инфекциях мочевыводящих путей; 3) эндокардите; 4) туляремии, острой форме бруцеллеза и др. Препарат не рекомендуется назначать при очаговом туберкулезе легких в фазе уплотнения, больным с цирротическим туберкулезом легких при отсутствии обострения, при костно-суставном туберкулезе в фазе затухания процесса.

Способ применения и дозы. Хлоркальциевый комплекс стрептомицина предназначен для субарахноидального, эндолумбального и субокципитального введения. Препарат может также применяться внутримышечно.

При менингите хлоркальциевый комплекс стрептомицина вводят в спинномозговой канал в следующих дозах: детям до 3 лет — 15 000—30 000 ЕД, от 4 до 7 лет — 30 000—50 000 ЕД, от 8 до 12 лет — 50 000—75 000 ЕД, подросткам и взрослым — 50 000—100 000 ЕД. Одновременно с введением хлоркальциевого комплекса стрептомицина в спинномозговой канал внутримышечно вводят сульфат стрептомицина.

При внутримышечном введении средняя суточная доза хлоркальциевого комплекса стрептомицина составляет для взрослых 500 000—1 000 000 ЕД, для детей до 3 лет — 200 000—250 000 ЕД, от 4 до 7 лет — 250 000—300 000 ЕД, от 8 до 12 лет и старше по 300 000—500 000 ЕД. Для внутримышечных инъекций хлоркальциевый комплекс стрептомицина растворяют в 2—3 мл стерильного физиологического раствора, стерильной дважды дистиллированной воды или 0,25—0,5% раствора новокaina. Суточную дозу препарата вводят в 1—2 приема в ягодичную мышцу.

Для введения в спинномозговой канал необходимо пользоваться только свежеприготовленным стерильным физиологическим раствором или стерильной дважды дистиллированной водой (2—3 мл).

Препарат для введения готовят ex tempore. Побочное действие и противопоказания к применению хлоркальциевого комплекса стрептомицина те же, что и для других солей этого антибиотика.

Форма выпуска. Препарат выпускают во флаконах по 50 000; 100 000 и 200 000 ЕД (0,05; 0,1 и 0,2 г).

ПАСОМИЦИН

Парааминосалициловая соль дигидрострептомицина.

Препарат представляет собой порошок или сухую пористую массу белого или желтого цвета; легко растворим в воде. Легко разрушается при действии крепких кислот, щелочей, света. Один миллиграмм препарата соответствует 559 ЕД дигидрострептомицина основания и 441 мкг ПАСК.

Пасомицин относительно малотоксичен, не обладает кумулятивным действием. Внутримышечное введение препарата в дозе 500 000—1 000 000 ЕД (0,5—1 г) обеспечивает значительно больший уровень стрептомицина и ПАСК в сыворотке крови и тканях организма, чем при раздельном введении разовых доз стрептомицина внутримышечно, а ПАСК — внутрь. Из организма выводится с мочой. В ряде случаев переносится больными лучше, чем стрептомицин.

Показания к применению и дозы. Пасомицин применяют при лечении различных форм туберкулеза, при неспецифических послеопе-

рациональных пневмониях, гнойных процессах, вызванных чувствительными к дигидрострептомицину возбудителями. Некоторые микробы, устойчивые к стрептомицину, оказываются чувствительными к пасомицину. Устойчивость к пасомицину развивается медленнее, а степень ее значительно ниже, чем к стрептомицину и ПАСК, взятым в отдельности. Пасомицин применяется внутримышечно, в полости, местно. Суточная доза для взрослых составляет 500 000—1 000 000 ЕД. Детям до 1 года вводят 100 000 ЕД, от 1 года до 3 лет — 200 000—250 000 ЕД, от 4 до 7 лет — 250 000—300 000 ЕД, от 8 до 12 лет и старше — 300 000—500 000 ЕД в сутки. Общую курсовую дозу антибиотика устанавливают индивидуально для каждого больного в зависимости от характера и формы заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата. При назначении пасомицина один раз в день через 6 часов после его введения необходимо дополнительно применять внутрь ПАСК в обычной дозе. Пасомицин в дозе 0,25—0,5 г (250 000—500 000 ЕД) применяют также местно в свищевые ходы и плевральные полости.

Препарат для введения готовят ex tempore, используя для растворения стерильный 0,25—0,5% раствор новокаина (2—3 мл) или стерильную дистиллированную воду для инъекций.

Пасомицин хорошо переносится больными, может применяться в сочетании с фтивазидом, пенициллином и другими антибактериальными препаратами.

Применение пасомицина противопоказано при повышенной чувствительности к препарату, очаговом туберкулезе легких в фазе уплотнения, отсутствия обострения процесса у больных цирротическим туберкулезом легких, костно-суставном туберкулезе в фазе затухания, а также резко выраженных цирротических процессах в печени.

Форма выпуска. Пасомицин выпускают во флаконах по 250 000; 500 000 и 1 000 000 ЕД.

ДИГИДРОСТРЕПТОМИЦИН ПАНТОТЕНАТ

Синонимы: Pantomycin, пантотеновокислая соль дигидрострептомицина.

Представляет собой порошок или сухую пористую массу белого цвета (допускается желтоватый оттенок), без запаха, горького вкуса. Легко растворим в воде, практически не растворим в метиловом, этиловом спиртах, хлороформе и эфире. Один миллиграмм химически чистого препарата соответствует 470 ЕД дигидрострептомицина основания и 530 мкг пантотеновой кислоты.

Препарат не обладает кумулятивным действием, нарушение слуха и вестибулярные расстройства возникают в более поздние сроки, чем при применении других препаратов стрептомицина.

При внутримышечном введении терапевтических доз дигидрострептомицина пантотената в крови больных создается достаточно высокая концентрация антибиотика.

Показания к применению и дозы. Показания к применению те же, что и для других стрептомициновых антибиотиков. Дигидрострептомицин пантотенат назначают в случаях плохой переносимости стрептомицина и дигидрострептомицина. Препарат применяют внутримышечно в следующих суточных дозах: взрослым — 500 000—1 000 000 ЕД, детям до 1 года — 100 000—150 000 ЕД, от 2 до 3 лет — 150 000—

250 000 ЕД, от 4 до 7 лет — 250 000—350 000 ЕД, от 8 до 10 лет — 350 000—500 000 ЕД, от 11 до 14 лет — 500 000—800 000 ЕД.

Антибиотик растворяют в 2—3 мл стерильного 0,25—0,5% раствора новокаина, стерильной дистиллированной воды или физиологического раствора. Раствор готовят непосредственно перед употреблением. Общую курсовую дозу устанавливают индивидуально для каждого больного в зависимости от характера и тяжести заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата.

Дигидрострептомицин пантотенат можно применять в сочетании с фтивазидом, ПАСК, бензилпенициллином и другими антибактериальными препаратами.

Больные обычно хорошо переносят препарат. При длительном лечении большими дозами возможны аллергические реакции (различного рода сыпь, кожный зуд, эозинофилия). Дигидрострептомицин пантотенат следует применять с осторожностью при поражениях почек и печени, тяжелых формах гипертонической болезни, вскоре после перенесенного инфаркта миокарда. Применение дигидрострептомицина пантотената противопоказано при органических поражениях нервной системы, особенно вестибулярного аппарата и слухового нерва, не связанных с предварительным лечением стрептомицином или дигидрострептомицином.

Ф о р м а в ы п у с к а. Дигидрострептомицин пантотенат выпускают во флаконах по 100 000; 250 000; 500 000 ЕД (0,1; 0,25; 0,5 г).

СТРЕПТОМИЦИЛЛИН

Смесь солей бензилпенициллина и стрептомицина, предназначенная для внутримышечного введения. Представляет собой тонкий порошок белого цвета (допускается желтоватый оттенок), не растворимый в воде. При добавлении во флаконы с препаратом 1,5 мл 0,25% раствора новокаина или дистиллированной воды образуется тонкая гомогенная суспензия.

С о с т а в: бензилпенициллин (калиевая соль) — 100 000 ЕД, бензилпенициллин (новокаиновая соль) — 300 000 ЕД, стрептомицин сульфат — 250 000 ЕД, дигидрострептомицин сульфат — 250 000 ЕД.

Показания к применению и дозы. Стрептомициллин применяют при лечении смешанных инфекций. В препарате сочетается способность пенициллина угнетать жизнедеятельность большинства грамположительных микробов и активное действие стрептомицина на грамотрицательные бактерии.

Стрептомициллин используют при: 1) заболеваниях дыхательных путей и легких (пневмония, бронхоэктатическая болезнь, абсцессы легкого, экссудативный плеврит); 2) инфекциях мочевыводящих путей, вызываемых патогенными микробами, чувствительными к пенициллину и стрептомицину; 3) бактериальном эндокардите, остром и хроническом остеомиелите и др. С профилактической целью препарат назначают в до- и послеоперационном периоде при полостных операциях.

Стрептомициллин применяют только внутримышечно. Взрослым препарат вводят 1—2 раза в день по 900 000 ЕД, детям его назначают в следующих суточных дозах: до 1 года — 100 000—150 000 ЕД, до 3 лет — 200 000—250 000, от 4 до 7 лет — 250 000—300 000 ЕД, от 8 до 12 лет и старше — 300 000—500 000 ЕД.

Суточную и курсовую дозы устанавливают индивидуально для каждого больного в зависимости от формы и тяжести заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата. Суспензию готовят непосредственно перед введением. Для приготовления суспензии препарат растворяют в 1,5 мл стерильной дистиллированной воды или 0,25% раствора новокаина. Полученную суспензию тщательно перемешивают и вводят через толстую иглу в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы с предосторожностью, чтобы игла не попала в кровеносный сосуд.

Противопоказаниями к применению стрептомицилина являются повышенная чувствительность больных к пенициллину и стрептомицину, поражения слухового нерва и вестибулярного аппарата. При лечении возможно возникновение побочных реакций, свойственных стрептомицину и пенициллину (дерматиты, головокружение, головная боль, сердцебиения, вестибулярные расстройства, снижение слуха и т. д.).

Так как препарат содержит два ототоксичных антибиотика, стрептомицилли следует применять с осторожностью.

Ф о р м а в ы п у с к а. Препарат выпускают во флаконах общей активностью 900 000 ЕД суммы солей бензилпенициллина, стрептомицина и дигидрострептомицина.

СТРЕПТОСАЛЮЗИД

Водорастворимая стрептомициновая соль 2-карбоксит-3,4-диметоксибензальзоникотиноилгидразона (сальюзид). Представляет собой пористую гигроскопичную массу светло-желтого цвета, без запаха, горьковатого вкуса.

По фармакологическим свойствам стрептосальюзид не отличается от сульфата стрептомицина. Активен в отношении туберкулезных бактерий, чувствительных к стрептомицину и препаратам гидразид изоникотиновой кислоты (тубазид, фтивазид и др.). В некоторых случаях препарат задерживает рост микобактерий, устойчивых к стрептомицину и препаратам ГИНК (гидразид изоникотиновой кислоты).

Показания к применению и дозы. Применение стрептосальюзид показано при лечении всех форм туберкулеза легких. Наиболее целесообразно вводить препарат в случаях сочетания специфического процесса с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, когда прием противотуберкулезных препаратов внутрь невозможен или сопровождается побочными явлениями.

Рекомендуется также применять стрептосальюзид у больных с распространенным туберкулезным процессом, выделяющих лекарственноустойчивые формы возбудителя и плохо поддающихся лечению обычными методами противотуберкулезной терапии. Стрептосальюзид показан также в пред- и послеоперационном периоде для профилактики осложнений.

Препарат применяют внутримышечно, внутривенно, интратрахеально, ингаляционным путем.

Для внутривенного введения стрептосальюзид растворяют в 250—500 мл стерильной бидистиллированной воды, физиологического раствора или 5% раствора глюкозы. Растворы готовят непосредственно перед введением в стерильных условиях. Стрептосальюзид внутривенно вводят капельным методом (в течение 2—4 часов).

Для внутримышечных инъекций стрептосалиюзид растворяют в 2% растворе новокаина из расчета 0,5 г препарата в 1 мл раствора. Растворы готовят стерильно непосредственно перед введением. Приготовленные растворы следует применять в первые 30—40 минут.

Для интратрахеального введения стрептосалиюзид (0,5 г) растворяют в 2 мл физиологического раствора.

Для ингаляций 0,5 мг препарата растворяют в 3—5 мл физиологического раствора, при тепловлажной ингаляции — в 50—100 мл.

Средняя суточная доза препарата для взрослых колеблется в пределах 0,5—2 г. Больным с плохой переносимостью в анамнезе стрептомицина сульфата или препаратов ГИНК введение стрептосалиозида начинают с 0,5 г. При хорошей переносимости дозу повышают до 1—2 г. Курсовую дозу стрептосалиозида устанавливают в зависимости от состояния больного и тяжести заболевания. Детям дозу препарата уменьшают в соответствии с возрастом и весом. Доза стрептосалиозида 0,5 г соответствует 235 мг (235 000 ЕД) стрептомицина основания и 265 мг салиозида.

При лечении стрептосалиузилом могут наблюдаться те же побочные реакции, что и при применении стрептомицина сульфата и препаратов ГИНК. В некоторых случаях внутривенное введение препарата может сопровождаться кратковременной температурной реакцией, чувством жара в грудной и брюшной полостях, усилением перистальтики кишечника. Обычно это состояние у больных выражено не резко и быстро исчезает при временном снижении дозы вводимого препарата.

При внутривенном введении стрептосалиозида, как и других лекарственных средств, могут наблюдаться флебиты и тромбозы вен, связанные с нарушением техники введения.

Противопоказания к применению стрептосалиозида те же, что и других препаратов стрептомицина, а также повышенная чувствительность к салиозиду.

Форма выпуска. Препарат выпускают во флаконах по 0,5 и 1 г.

ДИГИДРОСТРЕПТОМИЦИН АСКОРБИНАТ

Аскорбиновокислая соль дигидрострептомицина. Представляет собой порошок или пористую массу белого цвета с сероватым оттенком, без запаха, горького вкуса. Препарат гигроскопичен, легко растворим в воде, разрушается при действии света.

Дозируют препарат в единицах действия или микрограммах. Одна единица действия соответствует специфической активности 1 мкг чистого дигидрострептомицина основания. 0,5 г препарата содержат 500 000 ЕД дигидрострептомицина основания и 0,45 г аскорбиновой кислоты.

По антибактериальной активности и химиотерапевтическому действию дигидрострептомицин аскорбинат не отличается от сернокислых солей стрептомицина и дигидрострептомицина. Препарат менее токсичен *in vivo*, чем эти соли.

Показания к применению и дозы. Показания к применению дигидрострептомицина аскорбината те же, что и для других препаратов стрептомицина. Дигидрострептомицин аскорбинат рекомендуют назначать в случае плохой переносимости сульфата стрептомицина.

Препарат применяют внутримышечно.

Взрослым препарат назначают по 0,5—1 г в сутки. Детям, в зависимости от возраста антибиотик вводят в следующих суточных дозах: до 4 лет — по 0,2—0,25 г, от 5 до 6 лет — по 0,25—0,3 г, от 7 до 9 лет — по 0,3—0,35 г, от 10 до 14 лет — по 0,4—0,5 г. Общую курсовую дозу антибиотика устанавливают для каждого больного индивидуально в зависимости от характера и формы заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата.

Препарат для инъекций готовят ex tempore, используя для растворения 0,25—0,5% раствор новокаина, стерильный физиологический раствор или дистиллированную воду (2—3 мл). Дигидрострептомицину аскорбинат можно применять в сочетании с тубазидом, ПАСК и другими противотуберкулезными средствами.

- Противопоказания к применению дигидрострептомицина аскорбината те же, что и для сульфата стрептомицина. Побочные реакции при лечении аскорбинатом дигидрострептомицина наблюдаются реже, чем при лечении сульфатом стрептомицина. При слабо выраженных побочных реакциях лечение можно не прекращать. Иногда при уменьшении дозы вводимого антибиотика или временном прекращении лечения побочные реакции исчезают и при возобновлении лечения в дальнейшем не возникают.

Форма выпуска. Препарат выпускают во флаконах по 0,25 и 0,5 г.

Побочное действие стрептомицина и дигидрострептомицина

Стрептомициновые антибиотики при длительном парентеральном применении могут вызвать тяжелые токсические явления со стороны нервной системы. Наиболее тяжелым осложнением стрептомицинотерапии является поражение VIII пары черепномозговых нервов, сопровождающееся нарушениями в вестибулярном и слуховом аппаратах. Особенно часто это осложнение наблюдалось на раннем этапе применения стрептомицина, когда суточная доза препарата составляла 2—3 г, а в отдельных случаях 6—8 г. В настоящее время благодаря снижению лечебных доз и большей степени чистоты антибиотика поражения слухового нерва встречаются значительно реже.

Для предотвращения побочного действия были сделаны попытки получить аналоги стрептомицина с меньшей токсичностью, но с полным сохранением антибактериальных свойств. С этой целью предлагали заменить стрептомицин дигидрострептомицином, обладающим несколько меньшей общей токсичностью. Однако подробное экспериментальное и клиническое изучение дигидрострептомицина показало, что по степени нейротоксичности он практически не отличается от стрептомицина. Дигидрострептомицин в меньшей степени, чем стрептомицин, нарушает функцию вестибулярного аппарата, но более часто вызывает слуховые расстройства (табл. 75). Частота этих нарушений может не зависеть от величины применяемой дозы, метода введения и длительности лечения; наблюдаются тяжелые поражения слуха вплоть до глухоты в поздние сроки после прекращения введения дигидрострептомицина.

Очень велика опасность развития нейротоксических реакций при внутривенном введении стрептомицина вследствие быстрого достижения высоких концентраций в крови. Особую осторожность следует соблюдать при внутривенном и субкостальном введении

Сравнительная частота (в процентах) нейротоксических реакций при лечении стрептомицином и дигидрострептомицином

Антибиотик	Нарушения слухового аппарата	Вестибулярные расстройства
Дигидрострептомицин	26	5
Стрептомицин	6	30

Примечание. Средняя суточная доза антибиотиков 1 г, продолжительность лечения 120 дней.

стрептомицина, учитывая, что менингит способствует проявлению его токсического действия. Часто вскоре после эндолюмбального введения антибиотика появляется легкое головокружение, не сопровождающееся тошнотой.

Изредка наблюдается нистагм, а при исследовании функционального состояния обнаруживается понижение или утрата чувствительности к адекватным (вращательному) или неадекватным (калорическому) раздражителям. Позднее возникают атаксия, пошатывание при ходьбе и др. Вестибулярные расстройства чаще всего бывают симметричными и могут развиваться при любом способе введения антибиотика.

Нарушения в слуховом аппарате отличаются от вестибулярных поздним появлением, но более быстрым темпом развития. Различают две формы поражения слуха: быструю (редко встречающуюся), которая рано приводит к глухоте, и медленную, развивающуюся на 3—4-м месяце стрептомицинотерапии. Слуховые расстройства начинаются шумом в ушах. Вначале шум бывает высокого тона, затем низкого. При лечении дигидрострептомицином наблюдается понижение восприятия преимущественно высоких тонов. Подтверждением специфического токсического действия стрептомицина на VIII пару черепномозговых нервов являются значительные дегенеративные изменения нервных клеток кохлеарных и вестибулярных ядер продолговатого мозга. Многочисленные гистологические исследования клинического и экспериментального материала показали, что стрептомицин и дигидрострептомицин поражают как центральные, так и периферические отделы органов слуха и равновесия. Изменения были обнаружены не только в ядрах продолговатого мозга и мозжечка, но и в периферических рецепторах слухового и вестибулярного анализаторов. Токсическое действие стрептомицинов может проявляться спустя некоторое время после прекращения лечения. Возникновение слуховых расстройств в поздние сроки, после прекращения лечения, особенно характерно для дигидрострептомицина. Латентный период, в течение которого может проявиться ототоксическое действие этого антибиотика, колеблется в пределах от нескольких недель до 6 месяцев. В связи с возможностью развития необратимых токсических явлений (потеря слуха) и отсутствием преимуществ в специфической активности перед препаратами стреп-

томицина применение дигидрострептомицина в большинстве стран резко сократилось или запрещено.

Лекарственные формы дигидрострептомицина (парааминосалициловая соль, пантотеновокислая соль и др.) заменяются соответствующими препаратами, изготовленными на основе стрептомицина сульфата.

У больных с предшествующими слуховыми расстройствами побочное действие стрептомицинов проявляется чаще.

У детей, особенно новорожденных, в связи с некоторыми особенностями всасывания и распределения антибиотика опасность развития нейротоксических реакций больше, чем у взрослых. В прогностическом отношении вестибулярные расстройства благоприятнее, чем нарушения слуха. Тенденция к восстановлению возникает обычно вскоре после прекращения лечения или уменьшения дозы стрептомицина. Улучшение возможно даже при полной потере возбудимости лабиринта. Однако в этих случаях оно обусловлено адаптацией и компенсаторной деятельностью зрительного анализатора.

Расстройства слуха при лечении стрептомицином в прогностическом отношении более благоприятны, чем при лечении дигидрострептомицином. Снижение слуха, вызванное применением дигидрострептомицина, нередко носит необратимый, прогрессирующий характер.

Помимо поражения VIII пары черепномозговых нервов, стрептомицин обладает общим нейротоксическим действием. Довольно редким осложнением, наблюдаемым при эндолюмбальном введении стрептомицина, является так называемый стрептомициновый менингит. Симптомы раздражения мозговых оболочек (рвота, повышение температуры, судорожные припадки, реже потеря сознания) в этом случае появляются после каждого введения препарата. Иногда токсическое действие стрептомицина на центральную нервную систему проявляется в виде «менингизма», тяжелых энцефалопатий. Описаны психические расстройства (бред, буйные припадки), гемиплегии, развивавшиеся после лечения стрептомицином. Проявлением нейротоксического действия стрептомицина служат также радикулиты и невриты, сопровождающиеся парестезиями или параличами различных нервов. Описаны случаи полной потери зрения вследствие токсического неврита, а иногда и атрофии зрительного нерва.

Лечение стрептомициновыми антибиотиками особенно часто сопровождалось побочными реакциями в первые годы их применения. Появление в литературе сообщений о нейротоксическом действии стрептомицина заставило провести сравнительное изучение зависимости частоты развития побочных явлений от применяемой дозировки. Была установлена прямая зависимость токсического действия антибиотика от общей суточной дозы и длительности его применения. Оказалось, что доза стрептомицина 1 г в сутки является пределом, превышение которого может привести к серьезным расстройствам вестибулярного аппарата. Что касается продолжительности лечения, то в связи с большими индивидуальными колебаниями в переносимости препарата рекомендуют следить за состоянием вестибулярных рефлексов и немедленно прекращать лечение при первых признаках повреждения вестибулярной функции.

Кроме нейротоксических реакций, при лечении стрептомицином и дигидрострептомицином могут наблюдаться осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, печени и др. У некоторых больных, длительно получавших стрептомицин, в моче появлялись гиалиновые цилиндры, лейкоциты, эпителиальные клетки и белок. В не-

которых случаях отмечено снижение выделительной способности почек и повышение концентрации остаточного азота в крови. Однако чаще всего эти расстройства функции почек были скоропроходящими и не требовали прекращения лечения. В настоящее время в связи с внедрением в медицинскую практику высокоочищенных препаратов стрептомицина осложнения со стороны почек наблюдаются очень редко.

В эксперименте было установлено, что при длительном применении стрептомицина в больших дозах у собак и обезьян могут развиваться тяжелые поражения печени. Случаи нарушения функции печени у больных даже при длительном лечении редки и относятся в основном к 50-м годам, когда стрептомицин применяли в больших дозах. Тем не менее возможность токсического повреждения клеток печени в процессе стрептомицинотерапии следует учитывать.

К числу редких осложнений стрептомицинотерапии относятся сердечно-сосудистые расстройства. У некоторых больных после инъекций стрептомицина появляются боли сжимающего характера в области сердца, одышка, тахикардия. Имеются данные о нарушении функционального состояния периферических капилляров с преобладанием спастического сдвига и снижением коронарного кровообращения. В эксперименте установлено выраженное ваготропное действие стрептомицина. В связи с этим у больных с резкими кардиосклеротическими изменениями, при стенокардии, инфарктах миокарда, гипертонии применять стрептомицин следует с осторожностью, под электрокардиографическим контролем.

Для предотвращения токсического действия стрептомицина предложен ряд мероприятий. Рекомендуется одновременно со стрептомицином применять детоксицирующие препараты (меркаптоэтиламин, витамины А, С, В₁₂). Большое внимание уделяется также вопросу получения менее токсичных солей стрептомициновых антибиотиков. Установлено, что соли N-ацетилметионина, аскорбиновой кислоты и лейцина обладают значительно меньшей токсичностью, чем сернокислая соль стрептомицина. Заметно снижается токсичность стрептомицинов при использовании их в виде солей пантотеновой кислоты (витамины группы В). Имеются наблюдения, что в присутствии пантотената кальция токсичность стрептомицинов уменьшается, реже наблюдаются слуховые и вестибулярные расстройства. Кроме того, по мнению некоторых авторов, пантотеновая соль стрептомицина лучше проникает в патологически измененные ткани.

Аллергические реакции при лечении стрептомицином наблюдаются значительно реже, чем при применении других антибиотиков. Это объясняется, по-видимому, тем, что повышенная чувствительность к стрептомицину возникает медленно, обычно через несколько месяцев, и не успевает проявиться во время лечения больного. Кожные высыпания (уртикарны, различного рода экзантемы, эксфолиативный дерматит, контактные дерматиты и др.) быстро проходят и не представляют какой-либо опасности. При применении антигистаминных препаратов они чаще всего исчезают в течение 10—12 дней даже на фоне продолжающейся стрептомицинотерапии.

Значительно чаще экзематозные стрептомициновые дерматиты встречаются у людей, работающих со стрептомицином. Этими дерматитами страдают 30% и более рабочих стрептомициновых заводов и медицинских сестер, проводивших лечение больных стрептомицином. Обычно такие поражения появляются на руках и предплечьях, реже на веках, слизистой оболочке рта и т. д. Стрептомициновые

дерматиты возникают после 2—12 месяцев работы с этим антибиотиком и исчезают без всякого лечения после прекращения контакта.

Другим проявлением сенсибилизации к стрептомицину служит эозинофилия. Она возникает у 20—70% больных, леченных стрептомицином парентерально. Количество эозинофилов в крови при этом достигает 6—30%. Помимо эозинофилии, у некоторых больных возможны и другие изменения со стороны крови (лейкопения, редко агранулоцитоз). Эозинофилия, являясь сама по себе безопасным симптомом, указывает на повышение чувствительности к стрептомицину и возможность развития других, более тяжелых аллергических реакций.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

В эту группу входят родственные по химическому строению, антимикробному спектру, характеру побочных явлений антибиотики олигосахаридной (или псевдоолигосахаридной) природы — неомицин, канамицин, мономицин (паромомицин), гентамицин.

Антибиотики этой группы содержат общие компоненты: 2-дезоксистрептамин (канамицин, неомицин, паромомицин), D-рибозу (неомицин и паромомицин), неозамин В (неомицин, паромомицин).

По степени антимикробного действия препараты располагаются в следующем порядке: неомицин — гентамицин — канамицин — мономицин (паромомицин). Существует перекрестная устойчивость среди антибиотиков этой группы в отношении лабораторных штаммов. Выделенные у больных штаммы, как правило, обладают перекрестной устойчивостью к паромомицину и канамицину и частично к неомицину.

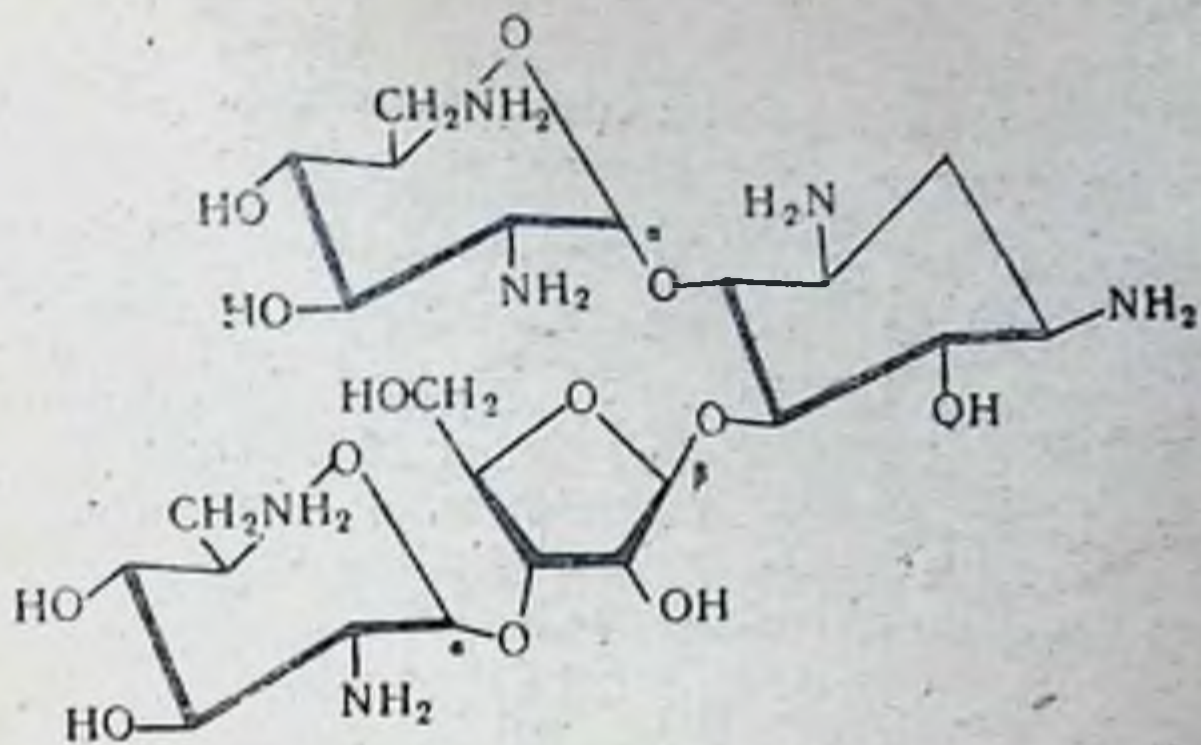
Для всех препаратов этой группы характерно избирательное нейротоксическое и нефротоксическое действие, что ограничивает возможности их практического применения. По токсичности (в нисходящей степени) препараты можно расположить следующим образом: неомицин — гентамицин — мономицин (паромомицин) — канамицин.

В связи с этим парентерально применяется канамицин как наименее токсичный препарат этой группы. Неомицин и паромомицин не рекомендуются для парентерального введения. Гентамицин в отличие от других аминогликозидов обладает высокой активностью в отношении синегнойной палочки и по строгим показаниям применяется внутримышечно. При пероральном применении антибиотиков этой группы практически не всасываются и оказывают лишь местное действие на микрофлору кишечника: при инфекциях, вызванных некоторыми сальмонеллами, синегнойной палочкой, шигеллами, стафилококками и в случае амебиаза.

Антибиотики группы аминогликозидов, как правило, малоэффективны при инфекциях, вызванных стрептококками, пневмококками, энтерококками, клостридиями, большинством штаммов синегнойной палочки и др.

НЕОМИЦИН

Синонимы: мицерин, колимцин, фрамицин, Neomycin, Bycomycin, Myacine, Mycifradin, Neomin, Nivemycin, Soframycine, Framycetin, Actilin, Enterfram.



Физико-химические свойства

Комплекс антибиотиков — неомицина В, неомицина С и неомицина А, образуемых при биосинтезе *Str. fradiae* и *Str. albogriseolus*. Неомицин В обладает большей антимикробной активностью, чем неомицин С. Активность неомицина А составляет лишь 10% активности неомицина В.

Неомицин В представляет собой бесцветное гигроскопическое вещество основного характера. Суммарная формула $C_{23}H_{46}O_{13}N_6$. Молекулярный вес основания неомицина 774,8, сульфата неомицина 1167,2. Неомицин сульфат хорошо растворим в воде, слабо — в спиртах и не растворим в других органических растворителях. Водный раствор при pH 2,0—9,0 стабилен длительное время (при pH 8,0 в течение 1 года).

Антимикробное действие. Неомицин активен в отношении многих грамотрицательных бактерий и кокков (кишечных палочек, аэробактер, некоторых сальмонелл, шигелл, палочек сибирской язвы, менингококка). Из грамположительных кокков чувствительны стафилококки, стрептококки и энтерококки. Не активен в отношении синегнойной палочки. Клостридии, грибы, простейшие, как правило, устойчивы к этому антибиотику (табл. 76).

Неомицин оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы, активен в отношении микроорганизмов в различных стадиях развития, в том числе в стадии покоя. Оптимальная величина pH для осуществления антимикробного действия лежит в щелочных границах (pH 7,8), при кислых значениях pH эффект значительно снижается.

Антимикробный эффект неомицина снижается в присутствии цистина, гидроксиламина, РНК, глюкозы, хлоридов, фосфатов, солей железа, алюминия. Неомицин не инактивируется при контакте с воспалительным экссудатом, желудочным соком.

Всасывание, распределение, выведение. При пероральном введении неомицина всасывается в незначительной степени. Около 3% введенного внутрь неомицина выводится с мочой, большая часть — с калом, где достигается концентрация 10 мг/г.

При нарушении выделительной функции почек возможна кумуляция препарата в сыворотке крови, что увеличивает опасность побочных реакций. При нарушении слизистой оболочки кишечника, циррозе печени, уремии всасывание неомицина из кишечника может усиливаться.

Антимикробный спектр неомидина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,5—200	<i>Pseudomonas pyocyanea</i>	10—200
<i>Streptococcus viridans</i>	5—200	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5—50
» <i>faecalis</i>	10—200	<i>Salmonella typhosa</i>	0,5—50
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	2,5—200	<i>Salmonellae</i>	0,5—50
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,5—200	<i>Shigellae</i>	0,2—30
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5—200	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,5—20
» <i>meningitidis</i>	1—15	<i>Listeria monocytogenes</i>	0,1—10
<i>Escherichia coli</i>	1—200	<i>Actinomyces israeli</i>	10—200
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,5—30	<i>Nocardia asteroides</i>	0,5—200
<i>Brucellae</i>	0,5—50	<i>Bacillus anthracis</i>	0,5—10
<i>Haemophilus influenzae</i>	1—15	<i>Clostridiae</i>	10—200
<i>Proteus sp.</i>	2,5—200		

При внутримышечном введении неомидина быстро всасывается, проникает в ликвор, брюшную полость. Выделяется главным образом (40%) с мочой, где концентрация составляет около 70 мкг/мл. При дозе 5 мг/кг максимальный уровень антибиотика в крови (20 мкг/мл) обнаруживается через 1 час. Терапевтическая концентрация поддерживается в течение 8 часов. При многократном введении концентрации препарата в крови достигают 20—40 мкг/мл. Неомидин не всасывается через кожу.

Показания и методы применения. Неомидин применяется главным образом местно и перорально. Ввиду ототоксичности и нефротоксичности, выраженной больше, чем у других препаратов этой группы, неомидин парентерально (внутримышечно) применяют лишь в исключительных случаях, по жизненным показаниям (при заболеваниях, не поддающихся лечению другими антибиотиками), при отсутствии нарушений выделительной функции почек с соблюдением осторожности и постоянным контролем мочи и крови.

Для местного применения используют мази, растворы, пудры с концентрацией препарата 5 мг/г. Неомидин применяют местно для лечения инфицированных ран, абсцессов, фурункулов, флегмон, панарициев, пиодермии, ожогов в тех случаях, когда поражения вызваны стафилококками или кишечной палочкой. Эффективным является сочетание неомидина с бацитрацином. Наибольшее практическое значение имеет сочетание бацитрацина и неомидина для местного применения.

В офтальмологии применяются 0,5—1% глазные мази, капли, пудры неомидина.

В ЛОР-клинике неомидин и сочетания с другими препаратами назначают местно при острых и хронических наружных отитах, синус-

ситах, после оперативных вмешательств на среднем и внутреннем ухе.

В гинекологической практике неомидин применяют местно при инфекциях влагалища и полости матки.

В виде аэрозолей неомидин используют при заболеваниях бронхов. При таком методе введения препарат всасывается в кровь ограниченно, концентрация в сыворотке крови при дозе 17—50 мг/кг составляет 1,3—2,5 мкг/мл. Ввиду опасности токсических явлений допускается лишь краткосрочная аэрозолетерапия неомидином. При острых и хронических бронхитах неомидин применяют также внутробронхнально.

Неомидин можно вводить в полости. Внутробронхнальное введение 0,2—0,5% растворов неомидина, а также в виде порошка оказывается эффективным при операциях в брюшной полости. Однако при этом методе введения (особенно больших доз) следует иметь в виду возможность появления тяжелых нарушений дыхания (на фоне наркоза).

Зарубежные авторы вводят внутробронхнально 100—250 мг препарата взрослым 1—2 раза в сутки в 20—30 мл физиологического раствора. Дети получают $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{4}$ дозы взрослых. Интраплеврально неомидин вводят в тех же дозах, что и внутробронхнально.

Опасность возникновения побочных реакций при внутривполостном применении неомидина связана с всасыванием антибиотика и созданием в крови концентраций, соответствующих наблюдаемым при внутримышечном введении.

Внутримышечное и интралимбальное введение неомидина запрещено.

Антибиотик применяют для лечения неспецифических уретритов и инфекций мочевого пузыря. 25—100 мг неомидина вводят в 5—100 мл дистиллированной воды в виде инстилляций.

Перорально неомидин применяют при инфекциях желудочно-кишечного тракта, некоторых формах хронического гепатита и цирроза печени, печеночной коме. Неомидин воздействует на кишечную микрофлору: подавляет рост кишечной палочки, аэробактера, протей и некоторых штаммов синегнойной палочки; на клостридии и бактероиды он не действует. При длительной терапии возможны суперинфекция резистентными штаммами грамотрицательных бактерий, кандидозы, стафилококковые энтериты. Пероральное введение неомидина может сопровождаться побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм и др.) Наиболее эффективен неомидин при приеме внутрь в случае колиэнтеритов у детей, вызванных штаммами, устойчивыми к стрептомицину, левомицетину и тетрациклину. Неомидин назначают в дозах 25—50 мг/кг. Хорошие результаты дает комбинация неомидина и бацитрацина.

Неомидин применяют для стерилизации кишечника в предоперационном периоде как отдельно, так и в сочетании с другими препаратами (бацитрацин, полимиксин, макролиды, новобидин, левомицетин и т. д.). Для предупреждения кандидозов неомидин комбинируют с нистатином. При циррозах печени и печеночной коме в тонком кишечнике может усиленно развиваться микрофлора, преимущественно кишечная палочка, что сопровождается увеличением концентрации ионов аммония в крови больных и ухудшает течение этих тяжелых процессов. Применение внутрь неомидина в больших

дозах, по данным зарубежных авторов (6—12 г в сутки), дает хороший лечебный эффект. При этом следует учитывать, что высокие дозы неомидина, назначаемые внутрь, также могут вызывать токсические явления.

Побочное действие. Неомидин обладает нефро- и ототоксическим действием, которое в ряде случаев имеет необратимый характер, ввиду чего парентеральное введение неомидина не рекомендуется или разрешается лишь в исключительных случаях. Ототоксичность проявляется в поражении кохлеарного аппарата вплоть до полной глухоты. Эти симптомы могут возникать через 1—2 недели после отмены терапии неомидином. Даже при осторожном лечении у 10% больных обнаруживается понижение слуха. Реже встречаются вестибулярные расстройства. Для нефротоксических реакций характерны цилиндрурия, альбуминурия, лейкоцитурия, гематурия, олигурия, повышение остаточного азота в крови вплоть до тяжелых, необратимых некрозов паренхимы почек. Иногда при введении больших доз препарата наблюдаются явления нейромышечной блокады, которые могут привести к илеусу.

Аллергические реакции редки.

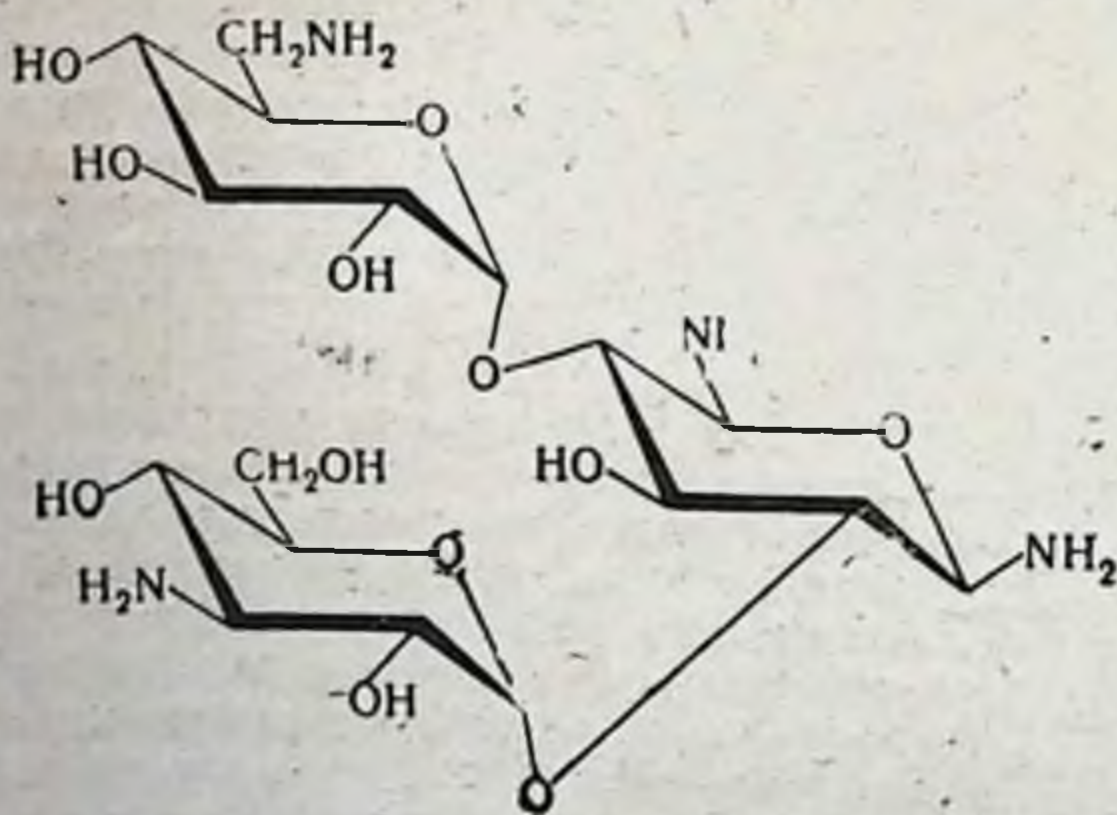
При введении больших доз неомидина внутрь, особенно у детей, может ухудшаться всасывательная способность желудочно-кишечного тракта с последующими тяжелыми нарушениями процессов обмена; возможно развитие дисбактериоза.

Форма выпуска. Неомидин выпускается в виде таблеток (драже) и капсул по 125 и 250 мг, в виде порошка в герметически закрытых флаконах по 100; 200 и 500 мг, а также в виде мази, содержащей 5 мг неомидина в 1 г.

КАНАМИЦИН

Синонимы: Kanamycin, Kanamytrex, Kantrex, Kantrox, Resistomycin, Keimicina, Kannasyn, Kamycine, Kanasyn.

Антибиотик был выделен из культуральной жидкости *Str. kanamyceticus* в 1955 г. При биосинтезе в культуральной жидкости продуцента присутствуют одновременно три антибиотика: канамидин А, В и С, наибольшее значение из которых имеет канамидин А.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{13}H_{26}O_{11}N_4$.

Молекулярный вес 484,5.

Канамицин А относится к группе олигосахаридов, является оптически активным основанием. Образует соли с органическими и неорганическими кислотами. Молекула канамицина построена из остатков 2-дезоксистрентамина, D-6-глюкозамина и канозамина, связанных двумя гликозидными связями.

Канамицин В, подобно канамицину А, является оптически активным основанием. Этот антибиотик растворим в воде, мало растворим в низших спиртах и не растворим в неполярных органических растворителях. По антибиотическому действию канамицин В сходен с канамицином А, отличаясь от последнего большей токсичностью.

Канамицин С присутствует в культуральной жидкости *Str. caputmusclicus* в небольшом количестве и практического значения не имеет.

Применяющийся в настоящее время в лечебной практике канамицин сульфат содержит почти исключительно канамицин А. Сульфат канамицина хорошо растворим в воде с образованием слабо основных растворов, при концентрации 10 мг/мл раствор имеет рН 7,8. Антибиотик мало растворим в 50% метаноле, ацетоне и других органических растворителях. Растворимость сульфата канамицина в воде при температуре 25° и рН 7,0 составляет 360 мг/мл и более. Растворимость антибиотика в воде зависит от значения рН и соответствует 770—645 мг/мл при рН 3,0—6,0 и 200—296 мг/мл при рН 8,0—9,0.

Основание и сернокислая соль канамицина в сухом виде очень стабильны и годами могут сохраняться без потери активности.

Водные растворы канамицина наиболее стабильны при рН 6,0—8,0 (при температуре 100° активность сохраняется в течение 30 минут). При рН 2,6—7,9 и температуре 56° отмечается потеря 3,5% активности в течение 4 месяцев, при рН 2,6—7,9 и 37° потеря 1,9% активности происходит через 6 месяцев.

За единицу антибиотической активности канамицина принят 1 мкг химически чистого основания. Международный стандарт канамицина сульфата содержит 812 ЕД/мг, активность товарных препаратов не менее 750 мкг/кг.

Хранят препараты канамицина в сухом, темном месте, при комнатной температуре.

Антимикробное действие. По антибактериальному действию канамицин близок стрептомицину и неомичину. Высокоактивен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микробов (*Aerobacter aerogenes*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Neisseria*, большинства штаммов *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*), кислотоустойчивых бактерий, в том числе *Mycobacterium tuberculosis*. Мало или совсем не активен против большинства видов *Bacteroides*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus* (табл. 77). Практический интерес представляет активность канамицина в отношении всех видов *Proteus*. Устойчивы к действию канамицина анаэробные микробы, дрожжи, вирусы и большинство простейших.

По действию на *Mycobacterium tuberculosis* канамицин близок к стрептомицину, а в отношении *E. coli* его активность выше, чем стрептомицина. Канамицин активен в отношении штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, резистентных к стрептомицину, циклосерину, ПАСК и другим противотуберкулезным препаратам.

Антимикробный спектр канамицинов А и В

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	
	канамицин А	канамицин В
<i>Высокочувствительные микроорганизмы</i>		
<i>Alcaligenes faecalis</i>	0,4—3	3
<i>Bacillus anthracis</i>	0,3—1	1,2
» <i>cereus</i>	3	1,5
» » <i>var. mycoides</i>	3	0,8
» <i>circulans</i>	1,5	2,5
» <i>subtilis</i>	0,3—9	0,15
<i>Brucella bronchiseptica</i>	3	1,5
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1	0,4
<i>Escherichia coli</i>	1,5—5	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1—3	0,5
<i>Micrococcus flavus</i>	9	
<i>Mycobacterium phlei</i>	2	
» 607	0,3	
» <i>tuberculosis</i>	0,8—10	1,4—6,0
<i>Neisseria sp.</i>	2,5	1,25
<i>Proteus vulgaris</i>	3,0—15,6	8
<i>Salmonella enteritidis</i>	1,5	0,8
» <i>gallinarum</i>	1,5	1,5
» <i>paratyphi A</i>	1,5—8	1,5
» <i>paratyphi B</i>	6,5	3
» <i>schottmuelleri</i>	4—12,5	6
» <i>typhosa</i>	0,3—8	4
<i>Sarcina lutea</i>	4—18	1
<i>Serratia marcescens</i>	6	3
<i>Shigella dysenteriae</i>	1,5	0,8
» <i>flexneri</i>	2,0—10	—
» <i>paradysenteriae</i>	1,5—8	1,5
» <i>sonnei</i>	3—10	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,15—3,2	0,06
<i>Streptococcus disgalactiae</i>	3	12,5
<i>Vibrio cholerae</i>	0,8	0,8
<i>Умеренно чувствительные микроорганизмы</i>		
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,6—125	1,5
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	12—16	12,5
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	> 25	—
» <i>casei</i>	50	25
<i>Proteus mirabilis</i>	10—60	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62,5—125	60
<i>Salmonella typhimurium</i>	30	—

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	
	канамицин А	канамицин В
<i>Streptococcus faecalis</i>	6—250	16
» <i>mitis</i>	100	50
» <i>pyogenes</i>	10—50	50
» <i>sanguis</i>	10—500	50
» <i>viridans</i>	50	—
<i>Устойчивые микроорганизмы</i>		
<i>Aspergillus niger</i>	> 300	—
<i>Candida albicans</i>	> 1000	—
<i>Clostridium welchii</i>	> 200	> 1000
<i>Coccidioides immitis</i>	> 100	> 200
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	> 300	—

Активность канамицина против *Proteus*, *Shigella* и *Salmonella* выше соответствующей активности стрептомицина и неомидина. Резистентность микробов к канамицину (за исключением *Mycobacterium tuberculosis*) развивается медленнее, чем к стрептомицину. Свежевыделенные штаммы микроорганизмов, устойчивые к пенициллину, стрептомицину, тетрациклину, левомицетину, эритромицину, олеандомицину, новобиоцину, как правило, сохраняют чувствительность к действию канамицина.

Штаммы микроорганизмов, приобретшие устойчивость к канамицину, становятся полностью резистентными к неомидину и мономицину и частично к стрептомицину и флоримицину (виомицину). Имеются данные о возможном аддитивном и даже синергидном действии при сочетанном применении канамицина с пенициллином, тетрациклином.

Канамицин относится к антибиотикам с бактерицидным типом действия. В большинстве случаев его бактерицидные концентрации близки к бактериостатическим. В отношении некоторых видов *Proteus*, *Shigella* и *Salmonella* бактерицидное действие антибиотика проявляется лишь при концентрациях, в десятки раз больших, чем бактериостатические.

Канамицин более активен в отношении размножающихся, чем покоящихся, микроорганизмов. Антибактериальное действие канамицина *in vitro* уменьшается в присутствии фосфатов, хлоридов, пептона, ионов Са, К, Mg, Fe и др. При использовании яичных питательных сред снижение активности антибиотика, по-видимому, обусловлено его адсорбцией на фосфопротеинах. Оптимум действия канамицина лежит при рН 7,6—8,0. Антибактериальное действие препарата сильнее проявляется в аэробных условиях.

Канамицин обладает преимущественной активностью в отношении внеклеточно расположенных микробов. Для подавления рос-

та внутриклеточно расположенных возбудителей требуются в 15—20 раз большие концентрации антибиотика, что практически, при использовании терапевтических доз, не осуществимо. Канамицин не связывается белками сыворотки крови.

Механизм действия канамицина на микробную клетку является сложным и многозначным. Наиболее чувствительным к канамицину процессом является синтез белка, подавление которого осуществляется на стадии переноса аминокислот с растворимой РНК на рибосомы. Канамицин, как и другие аминогликозиды, нарушает порядок чередования аминокислот при считывании генетического кода на уровне информационной РНК — белок.

Всасывание, распределение и выведение. Канамицин плохо всасывается из пищеварительного тракта, в связи с чем при системных заболеваниях препарат применяют внутримышечно. После внутримышечного введения канамицина всасывается быстро.

Терапевтическая концентрация в крови (10—15 мкг/мл) создается уже через 30 минут после введения. Максимальный уровень в крови обычно обнаруживают через 1 час. Уровень канамицина в крови начинает снижаться через 4—5 часов после внутримышечного введения. Концентрация антибиотика падает медленно. В связи с этим введение канамицина с интервалом 8 часов обеспечивает достаточно высокую концентрацию препарата в крови (табл. 78).

Таблица 78

Концентрация канамицина в сыворотке крови при внутримышечном введении

	Однократная доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через				
	г	мг/кг	1—2 часа	3—4 часа	5—7 часов	8—10 часов	11—12 часов
Взрослые	0,25	3,5	10—12	8—10	3—4	1—2	0,2—0,4
	0,5	7,5	15—20	12—16	4—8	3—5	1—2
	1,0	14—15	30—35	20—25	10—15	5—8	1—2
Дети и новорожденные (от 4 недель)		10	15—20	4—10	4—6	2—3	2
		15	25—30	20—30	4—8		
		25	35—40	15—20	2—8		

Кумуляция препарата при нормальной выделительной функции почек не наблюдается.

При быстром внутривенном введении 1 г канамицина в течение 5 минут концентрация антибиотика в крови быстро повышается до 42—68 мкг/мл, а затем в течение 6 часов падает до 7—10 мкг/мл. Следует учитывать, что быстрое создание высоких концентраций канамицина в крови является небезопасным, в связи с чем внутривенное введение антибиотика допускается только в крайних случаях (тяжелый сепсис). При длительном капельном внутривенном вливании (2 г канамицина в 900 мл растворителя в течение 9 часов) средняя концентрация в крови 15—25 мкг/мл наблюдается 12 часов. Такой способ введения канамицина не опаснее, чем внутримышечное введение по 1 г 2 раза в сутки.

При пероральном применении канамицин плохо всасывается. При приеме внутрь максимальных доз (4—8 г в сутки) концентрация антибиотика в крови колеблется в пределах 0,4—5 мкг/мл.

В норме канамицин почти не проникает в спинномозговую жидкость. Содержание его в ликворе после внутримышечного введения не превышает 1 мкг/мл. При менингитах проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается, а концентрация антибиотика в ликворе повышается до 8—10 мкг/мл. В плевральном экссудате через 3—6 часов после внутримышечного введения уровень канамицина составляет 30—60% его концентрации в крови.

В асцитической и синовиальной жидкостях антибиотик обнаруживается в значительном количестве (50—100% уровня в крови). Канамицин проходит через плаценту, содержание его в крови пупочной вены колеблется в пределах 0,6—16 мкг/мл. В амниотической жидкости антибиотик не обнаруживается. В желчи концентрация антибиотика достигает 4—8 мкг/мл, составляя в среднем 50% содержания в крови. Максимум концентрации приходится на период от 3 до 8 часов, небольшое количество канамицина в желчи обнаруживается еще через 13 часов после введения; 0,15—0,5% внутримышечно введенного канамицина выводится с желчью. При поражении печеночной паренхимы выведение антибиотика с желчью уменьшается. Канамицин проникает в ткань поджелудочной железы и через 6—8 часов после введения обнаруживается в ее секрете в концентрации, составляющей 25% уровня в сыворотке крови.

Канамицин выводится в основном с мочой; выделение осуществляется путем клубочковой фильтрации. 50—80% внутримышечно введенного антибиотика выводится в течение 24 часов; 85—90% этого количества приходится на первые 6 часов. В зависимости от дозы концентрация канамицина в моче колеблется в пределах 200—500 мкг/мл и более. После перорального введения с мочой выделяется не более 0,3—1,5% введенного количества.

При назначении канамицина больным с нарушением выделительной функции почек следует соблюдать осторожность. Выделение антибиотика при этом резко замедляется, канамицин накапливается в крови и его концентрация может колебаться в пределах 50—100 мкг/мл. Снижение уровня антибиотика в крови при этом также замедляется, так что через 24 часа после внутримышечного введения концентрация антибиотика в крови еще составляет 12—40 мкг/мл. Время, в течение которого уровень канамицина падает наполовину, в норме составляет 4 часа. При уремии оно увеличивается до 70—100 часов.

Токсические реакции в случае нарушения выделительной функции почек могут возникнуть и при пероральном применении канамицина. Если в норме после приема внутрь 4—8 г антибиотика в сутки концентрация его в крови не превышает 0,4—5 мкг/мл, то при поражении почек в крови обнаруживается 3,5—15 мкг/мл и более канамицина. При тяжелых поражениях почек, сопровождающихся нарушением выделительной функции, канамицин противопоказан. В случае необходимости его следует назначать меньшими дозами и удлинять интервал между введениями. Лечение в этом случае должно сопровождаться систематическим определением уровня антибиотика в крови (не более 40 мкг/мл).

Лекарственные формы, показания и методы применения. Канамицин сульфат представляет собой аморфный белый порошок, хорошо растворимый в воде, гигроскопичен.

Канамидин является эффективным средством лечения туберкулеза, применяется преимущественно при формах, вызываемых устойчивыми к стрептомицину и фтивазиду возбудителями.

Канамидин используют при лечении заболеваний дыхательных путей различной этиологии, бактериальной дизентерии, сальмонеллезов, стафилококковых энтероколитов, инфекций мочевыводящих путей, гонорей. Препарат эффективен при инфекционных осложнениях у хирургических больных, после операций на легких, в брюшной полости, при хирургическом сепсисе и др. Антибиотик назначают как кишечный антисептик в период подготовки больных к операциям на желудочно-кишечном тракте.

Канамидин сульфат применяют в основном внутримышечно, а также в полости (в виде растворов), местно (в виде мазей, аэрозолей).

Внутримышечно антибиотик вводят в растворе новокаина. Содержимое одного флакона 0,5 г (500 000 ЕД) растворяют в 2—3 мл 0,25—0,5% раствора новокаина. Раствор готовят стерильно ex tempore. Антибиотик вводят глубоко в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы.

При лечении туберкулеза канамидин¹ применяют по двум схемам.

1. Два раза в неделю по 2 г (2 000 000 ЕД) в сутки с интервалом 2—3 дня. В дни лечения антибиотик вводят 2 раза в сутки по 1 г (1 000 000 ЕД).

2. В тяжелых случаях рекомендуется вводить канамидин по 0,5 г (500 000 ЕД) 2 раза в сутки в течение 6 дней. Суточная доза в этом случае составляет 1 г (1 000 000 ЕД).

Продолжительность курсов лечения и повторение их определяются клиническими показаниями.

Возможны сочетания канамидина с тубазидом, фтивазидом, метазидом, а также ПАСК. Из препаратов второго ряда — с этоксином, этионамидом, циклосерином. Комбинация канамидина с ПАСК приблизительно эквивалентна по терапевтическому действию сочетанию ПАСК со стрептомицином. Имеются данные, свидетельствующие о том, что совместное применение канамидина с ПАСК замедляет образование резистентных форм микобактерий. Канамидин в ряде случаев оказывается эффективным в терапии туберкулезных инфекций, резистентных к комбинациям стрептомицина, изониазида и ПАСК.

При инфекциях нетуберкулезной этиологии канамидин у взрослых применяют в дозе 1—1,5 г (1 000 000—1 500 000 ЕД) в сутки. При лечении детей канамидин назначают из расчета 15 мг (15 000 ЕД) на 1 кг веса ребенка в сутки. Суточная доза для детей до 1 года — 0,1 г (100 000 ЕД), от 1 года до 5 лет — 0,3 г (300 000 ЕД), старше 5 лет — 0,3—0,5 г (300 000—500 000 ЕД). У новорожденных первых 4—6 недель жизни применять канамидин можно только в крайних случаях и с большой осторожностью. В связи с замедленной клубочковой фильтрацией у детей этого возраста концентрация канамидина в крови может значительно превышать уровень, наблюдаемый у взрослых, что может привести к токсическим реакциям.

Внутримышечно канамидин вводят 2—3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 2—7 дней в зависимости от характера и тяжести заболевания. Для внутривполостного применения готовят

¹ Препарат относится к противотуберкулезным препаратам второго ряда.

0,25% (2,5 мг/мл) раствор антибиотика. Острая и хроническая токсичность канамицина ниже, чем неомицина. В связи с более низкой токсичностью канамицина может полностью заменять неомицин в лечении заболеваний, при которых этот антибиотик оказывается эффективным.

Категорически противопоказано парентеральное применение канамицина в сочетании со стрептомицином, флоримицином (виомицином), неомицином и мономицином (паромомицином) в связи с токсическим действием этих препаратов на VIII пару черепномозговых нервов, которое при сочетании препаратов может суммироваться. Не рекомендуется также начинать лечение канамицином ранее 10—12 дней после окончания курса лечения стрептомицином, флоримицином (виомицином) и неомицином. Во избежание осложнений длительное лечение должно проводиться под контролем аудиометрии и функции почек.

Форма выпуска. Канамицин сульфат выпускают во флаконах, содержащих 0,5—1 г (500 000—1 000 000 ЕД) препарата.

Таблетки канамицина. Лекарственная форма канамицина моносульфата. Канамицин моносульфат, используемый для изготовления таблеток, представляет собой белый гигроскопичный порошок без вкуса и запаха. Растворим в воде хуже сульфата канамицина. Не растворим в спирте, эфире и других органических растворителях.

Таблетки канамицина предназначены для приема внутрь. В связи с плохой всасываемостью из желудочно-кишечного тракта препарат рассчитан только на местное действие. Таблетки применяют для стерилизации кишечника в предоперационном периоде и при лечении кишечных инфекций, вызываемых микробами, чувствительными к канамицину (*E. coli*, *Sh. dysenteriae*, *Salmonella*, *Staphylococcus* и др.). Препарат эффективен при амёбной дизентерии. Несмотря на то что все штаммы *B. typhi abdominalis* чувствительны к канамицину *in vitro*, клинический эффект при лечении этим антибиотиком брюшного тифа и брюшнотифозного носительства непостоянен. При тяжело протекающих кишечных инфекциях или появлении системных осложнений необходимо дополнительно вводить канамицин сульфат внутримышечно.

Таблетки канамицина взрослым в предоперационном периоде для стерилизации кишечника дают в суточной дозе 6 г в течение первых 24 часов и по 1 г 4 раза в сутки в последующие 48 и 72 часа (при суточной дозе 4 г).

При лечении кишечных инфекций канамицин назначают взрослым в суточной дозе 3—4 г, разделенной на равные дозы, каждые 6 часов в течение 5—7 дней. У детей таблетки канамицина применяют из расчета 50 мг на 1 кг веса ребенка. Средняя продолжительность лечения 5—7 дней.

Таблетки канамицина противопоказаны при заболеваниях, вызываемых устойчивыми к этому антибиотику возбудителями. Препарат хорошо переносится больными. Осложнения при пероральном применении таблеток канамицина в виде тошноты, расстройства стула наблюдаются сравнительно редко. Осторожность следует соблюдать при нарушении выделительной функции почек.

Препарат выпускают в виде таблеток или желатиновых капсул с содержанием 250 и 125 мг канамицина моносульфата.

Побочное действие. Серьезной проблемой, возникающей при длительном лечении канамицином, является токсическое действие этого антибиотика на VIII пару черепномозговых нервов. Наиболее

характерное проявление побочного действия антибиотика — снижение слуха, которое, однако, выражено менее резко, чем при лечении неомицином. В связи с возможностью нейротоксического действия канамицина необходимо в процессе лечения следить за состоянием слухового аппарата больных и прекращать лечение при появлении даже незначительного шума в ушах. Вестибулярные расстройства редки. Возникновение побочных реакций чаще всего связано с неправильным применением антибиотика. Небезопасно превышение уровня канамицина в крови 40—50 мкг/мл. Однократная доза антибиотика для взрослых при внутримышечном введении не должна быть больше 0,5—1 г.

При нормальной функции почек применение канамицина у взрослых в течение 10 дней (курсовая доза — 10 г) практически безопасно. Доза 15—20 г на курс лечения в течение 10—14 дней определяет нижнюю границу токсичности, курсовая доза 40—60 г — верхнюю границу (побочные реакции у 25% больных). Опасность нейротоксического действия канамицина возрастает при нарушении выделительной функции почек. Тяжелые расстройства слуха в этом случае могут возникнуть даже после общей дозы 5 г антибиотика.

Нефротоксические реакции (альбуминурия, микрогематурия и др.) обычно возникают лишь при длительном лечении (более 30 г на курс). У больных с предшествующими заболеваниями почек возможны тяжелые осложнения вплоть до некроза почечных канальцев.

Аллергические реакции при применении канамицина редки. У 6—20% больных после 6 и более дней лечения возникает эозинофилия.

При внутримышечных инъекциях антибиотика возможно местное раздражение, что, однако, чаще всего связано с нарушением техники введения.

Внутрибрюшинное введение канамицина больным, находящимся под наркозом, может вызвать угнетение дыхания и расстройство сердечной деятельности, в связи с чем должно производиться лишь в исключительных случаях.

МОНОМИЦИН

Суммарная формула мономицина $C_{23}H_{45}O_{14}N_5$.

Молекулярный вес 615,6.

Синонимы: Monomycin, Catenulin, Gabbromycina, Humalin, Hydroxymycin.

Выделен из культуральной жидкости *Str. circulatus* var. *monomycinii*. В различных странах выпускают идентичные мономицину антибиотики — паромомицин (Paromomycin), аминозидин (Aminosidin).

Препарат представляет собой порошок или пористую массу кремоватого цвета, гигроскопичен. Является оптически активным водорастворимым основанием. Мономицин хорошо растворим в воде, физиологическом растворе, в растворах новокаина, значительно хуже — в метаноле, этаноле, плохо растворим в органических растворителях. Устойчив к действию щелочей, быстро инактивируется кислотами.

Молекула мономицина состоит из четырех компонентов: дезокси-стрептамина, глюкозамина, рибозы и аминосоединения с двумя аминными группами. За единицу действия мономицина принята специфическая активность 1 мкг химически чистого мономицина основа-

ния. Товарные препараты антибиотика должны содержать не менее 650 ЕД/кг.

Хранят мономицины в сухом, защищенном от света месте, при комнатной температуре.

Антимикробное действие. По спектру антимикробного действия соответствует неомоцину и канамицину. Высокоактивен в отношении большинства грамположительных, грамотрицательных микроорганизмов и кислотоустойчивых бактерий. Минимальная подавляющая концентрация мономицина для большинства грамположительных бактерий и кокков колеблется в пределах 0,25—3 мкг/мл. Свежевыделенные штаммы стафилококков, устойчивые к действию пенициллина, эритромицина, тетрациклина, сохраняют чувствительность к мономицину. Активен в отношении некоторых простейших.

Антибиотик не обладает противовирусным действием, мало активен в отношении стрептококков, пневмококков, энтерококков, анаэробов и синегнойной палочки (табл. 79).

Т а б л и ц а 79

Антимикробный спектр мономицина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Actinomyces bovis</i>	< 1,2	<i>Proteus vulgaris</i>	3,1—25
<i>Aerobacter aerogenes</i>	4,7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25—100
<i>Brucella suis</i>	3,1	<i>Salmonella paratyphi</i>	1—2
<i>Clostridium perfringens</i>	100	» <i>schottmulleri</i>	8,2—12,5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,39	<i>Salmonella typhimurium</i>	8,2
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	100	» <i>typhi</i>	4,7
<i>Entamoeba histolytica</i>	2—10	<i>Shigella sp.</i>	8—12,5
<i>Escherichia coli</i>	2,3—12	» <i>sonnei</i>	8,2—12,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,2	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,8—10
<i>Mycobacterium phlei</i>	0,19	<i>Streptococcus pyogenes</i>	25
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0,06—0,22	<i>Vibrio cholerae</i>	19—25
<i>Neisseria catarrhalis</i>	0,78		
<i>Pasteurella multocida</i>	6,25		

Несмотря на высокую активность *in vitro* против *Mycobacterium tuberculosis*, мономицины *in vivo* при экспериментальном туберкулезе белых мышей менее активны, чем стрептомицины и канамицины. Ценным свойством мономицина является его высокая активность *in vitro* и *in vivo* против *Entamoeba histolytica*, превышающая активность других амебоцидных препаратов. По типу действия мономицины являются бактерицидным антибиотиком.

In vitro бактерицидное действие проявляется при концентрациях, в 2—15 раз превышающих бактериостатические.

Устойчивость к действию мономицина развивается медленно, для *Staphylococcus* и *E. coli* по пенициллиновому типу. Наблюдается

полная перекрестная устойчивость с неомицином и канамицином и частичная со стрептомицином.

Всасывание, распределение и выведение. При приеме внутрь мономицин недостаточно всасывается. После парентерального введения всасывается быстро: максимальный уровень препарата в крови обнаруживается через $\frac{1}{2}$ —1 час. Терапевтические концентрации мономицина в сыворотке крови сохраняются 3—8 часов.

Уровень и длительность содержания антибиотика в крови зависят от величины введенной дозы. При многократном парентеральном введении мономицина при нормальной выделительной функции почек накопления антибиотика в организме не происходит.

Мономицин хорошо проникает в органы и ткани. В высоких концентрациях он обнаруживается в почках, селезенке и легких, в меньших — в печени и сердце. Плохо проникает через гемато-энцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости и ткани мозга в незначительных количествах.

При внутримышечном введении 30—60% введенной дозы выделяется с мочой; концентрация антибиотика в моче при этом достигает 200—900 мкг/мл. При многократном введении уровень мономицина в моче может превышать 1—6 мг/мл. С желчью антибиотик выделяется в незначительном количестве (0,17% от введенной дозы). Принятый внутрь мономицин выделяется в основном с калом; с мочой выводится лишь 3,5—13,7% принятой дозы.

Показания к применению и дозы. Мономицин является эффективным средством лечения заболеваний, вызываемых чувствительными к антибиотику возбудителями (стафилококк, кишечная и дизентерийные палочки и др.). При кишечных инфекциях препарат применяют внутрь.

При перитонитах и тяжелых септических заболеваниях, вызываемых устойчивыми к действию других антибиотиков возбудителями, в существующей инструкции предусматривается парентеральное введение препарата (внутримышечное). При инфицированных поражениях брюшной и плевральной полостей, деструктивных формах аппендицита, различных гнойных перитонитах, гнойных поражениях желчного пузыря, эмпиеме плевры и других нагноениях мономицин вводят непосредственно в полости, хотя при этом следует иметь в виду возможность его всасывания в кровь.

Местно антибиотик назначают при маститах, флегмонах, абсцессах, парапроктите и других нагноительных процессах мягких тканей, а также остеомиелите, цистите.

Мономицин внутрь применяют при лечении колиэнтеритов, бактериальной и амебной дизентерии (кишечной формы), для стерилизации кишечника в предоперационном периоде при операциях на желудочно-кишечном тракте.

При лечении дизентерии и колиэнтеритов у детей и токсических диспепсий у новорожденных мономицин назначают из расчета 10 000—25 000 ЕД на 1 кг веса в сутки. Суточную дозу дают в 2—3 приема с интервалом 8—12 часов. Длительность лечения 5—7 дней; при необходимости курс лечения повторяют. Для приема внутрь препарат растворяют в кипяченой воде из расчета 5000—10 000 ЕД в 1 мл. К раствору можно добавить сахарный сироп, молоко и т. д.

Как кишечный антисептик мономицин применяют в предоперационном периоде внутрь в течение 2—3 дней. Для получения наи-

большого эффекта больным назначают диету, бедную клетчаткой. Целесообразно перед началом введения антибиотика очистить кишечник мягким слабительным, а в период лечения при отсутствии противопоказаний делать очистительные клизмы. Препарат взрослым назначают из расчета 250 000 ЕД на прием с интервалом 6—8 часов.

Мономицин внутрь назначают также при инфекциях мочевыводящих путей по 250 000 ЕД (взрослым) 4 раза в день. Продолжительность лечения 7—15 дней. При кишечной форме амебиаза антибиотик назначают в дозе 650 000—1 500 000 ЕД в сутки в течение 5—7 дней.

Внутримышечно мономицин вводят из расчета 4000—5000 ЕД на 1 кг веса (взрослому по 250 000 ЕД 3 раза в сутки с интервалом в 8 часов). Препарат растворяют в 2—3 мл 0,5% раствора новокаина или дистиллированной воды для инъекций. При перитонитах дополнительно вводят в брюшную полость 250 000—500 000 ЕД в 5—10 мл 0,5% раствора новокаина один раз в сутки в течение 5—7 дней.

В полости и местно антибиотик вводят профилактически и с лечебной целью. Для профилактики послеоперационных осложнений после операции на органах брюшной полости в полость вводят 500 000—750 000 ЕД мономицина, растворенного в 10—20 мл 0,5% раствора новокаина. После общего наркоза и применения мышечных релаксантов в связи с возможностью возобновления мышечной релаксации и угнетения дыхания не рекомендуется применять мономицин в дозе, превышающей 500 000 ЕД.

При оперативном вмешательстве по поводу разлитого гнойного перитонита, флегмонозного аппендицита антибиотик вводят через дренажную трубку по 250 000—500 000 ЕД (взрослым) один раз в сутки в течение 2—3 дней.

При эмпиемах промывают плевральную полость раствором мономицина, приготовленным на 0,5% растворе новокаина из расчета 250 000 ЕД в 1 мл, а затем вводят 500 000 ЕД в 20 мл 0,5% раствора новокаина.

Местно в область гнойного очага и окружающих тканей мономицин (250 000 ЕД) применяют при остеомиелите, парапроктите, маститах.

Мономицин противопоказан при тяжелых дегенеративных изменениях в печени, почках, невритах слухового нерва различного происхождения.

Ф о р м а в ы п у с к а. Мономицин выпускают в стерильной расфасовке во флаконах, содержащих по 250 000 ЕД.

Побочное действие. Мономицин менее токсичен, чем неомицин, однако парентеральное и внутривполостное применение препарата может сопровождаться нейротоксическим (невриты слухового нерва) и нефротоксическим действием. В связи с этим целесообразно использовать вместо мономицина канамицин. Возможность накопления препарата и усиления токсического эффекта требует соблюдения особой осторожности у больных с нарушением выделительной функции почек.

Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, расстройство стула) наблюдаются редко и обычно не требуют прекращения лечения.

Препарат нельзя назначать в сочетании с другими антибиотиками, оказывающими токсическое действие на слуховой нерв (стрепто-

мицин и дигидрострептомицин, другие антибиотики группы аминогликозидов).

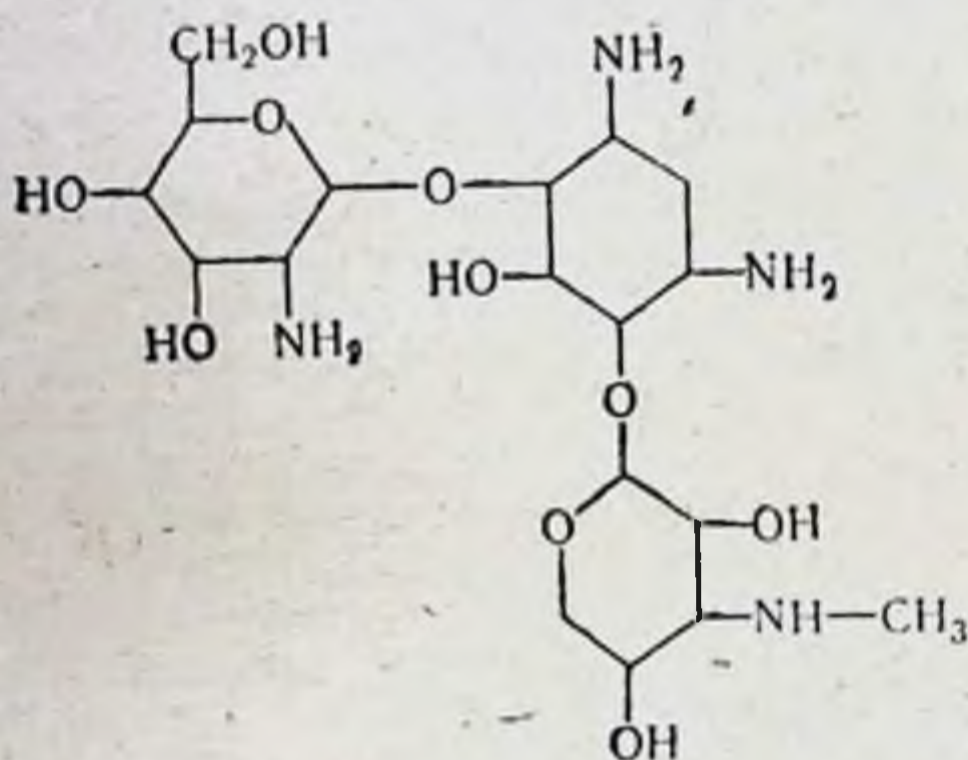
Лечение мономицином следует начинать не раньше, чем через 2 недели после окончания предшествующего лечения указанными препаратами.

ГЕНТАМИЦИН

Синонимы: Gentamycin, Garumycin, Garamycin, Cidomycin.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе *Micromonospora purpurea* или *Echinospira*. Получен в 1962.

Гентамицин А



C₁ и C₂ содержит 2-дезокситрептамин

Физико-химические свойства

Суммарная формула C₁₇₋₁₈ H₃₄₋₃₆ N₄O₇.

Относится к группе аминогликозидов. Представляет собой комплекс, состоящий из гентамицинов А, В, С₁, С₂. Применяется в виде сульфата, хорошо растворимого в воде, водные растворы стабильны в течение 2 недель при температуре от -15 до 45°. Препарат выдерживает кипячение и автоклавирование при рН 2,0—2,14.

Антимикробное действие. Гентамицин обладает широким спектром действия, подавляя рост ряда грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (табл. 80). По характеру спектра он близок к другим аминогликозидам, однако в отношении определенных видов значительно их превосходит по активности. Наиболее важной особенностью антимикробного спектра гентамицина является его высокая эффективность в отношении палочки синезеленого гноя. Антибиотик подавляет развитие 87% штаммов при МПК менее 4 мкг/мл. В этой же концентрации антибиотик активен в отношении 88% штаммов кишечной палочки, 70% — группы *Klebsiella* и *Aerobacter* и 90% — золотистых стафилококков. Менее чувствительны к гентамицину штаммы протей, хотя антибиотик обладает большей активностью и в отношении этого возбудителя, чем другие аминогликозиды.

Антимикробный спектр гентамицина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2,4—25	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,6—3,1
<i>Streptococcus viridans</i>	6,3—12,5	<i>Escherichia coli</i>	0,02—50
<i>Streptococcus faecalis</i>	6,2—100	<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,6—50
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,8—40	<i>Proteus sp.</i>	0,04—50
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	3,1—25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,06—12,5
<i>Neisseria meningitidis</i>	6,3—25		
» <i>gonorrhoeae</i>	0,8—1,6		

Оптимум антимикробного действия гентамицина отмечается при рН 7,5. Антибиотик обладает выраженным бактерицидным типом действия и относится к ингибиторам синтеза белка микробных клеток. Устойчивость микроорганизмов в эксперименте возникает медленно, ступенеобразно. Не наблюдается одноступенчатых мутаций, приводящих к высокой степени резистентности микроорганизмов к гентамицину.

Для антибиотиков аминогликозидов установлен экстрахромосомный механизм резистентности, связанный с образованием специфических энзимов, инактивирующих стрептомицин либо канамицин и неомицин. Гентамицин связывается на 25—30% с сывороткой крови. В присутствии 50—90% сыворотки в среде бактерицидный эффект снижается в 4—10 раз.

Всасывание, распределение, выведение. При приеме внутрь в дозе 1,2—1,5 г гентамицин всасывается в незначительном количестве, в моче обнаруживается 0,2% от введенной дозы.

Основным методом применения гентамицина является внутримышечная инъекция. Препарат быстро всасывается и дает максимальные концентрации в сыворотке крови через 1 час после внутримышечного введения. Однократное введение гентамицина в дозе 0,8 мг/кг обеспечивает терапевтическую концентрацию в организме в течение 6—8 часов (табл. 81). Период 50% очищения сыворотки крови после однократного внутримышечного введения гентамицина в дозе от 0,2 до 3,2 мг/кг у лиц с нормальной почечной функцией составляет 2—3 часа.

Примерно 30—100% суточной дозы выделяется путем клубочковой фильтрации. В моче создаются высокие концентрации антибиотика в неизменной биологически активной форме. Однако необходимо соблюдать большую осторожность у лиц с пониженной выделительной функцией почек. Антибиотик практически не обнаруживается в желчи. Распределение гентамицина в тканях и органах осуществляется параллельно концентрациям, достигаемым в крови. Имеются данные о проникновении антибиотика в ликвор в количестве от $\frac{1}{2}$ до $\frac{1}{16}$ от наблюдаемой в сыворотке крови, в том числе при отсутствии воспалительного процесса в мозговых оболочках. Однако характер диффузии гентамицина в ткани и жидкости у больных подвергается значительным индивидуальным колебаниям.

**Концентрация гентамицина в сыворотке крови
после внутримышечного введения**

Доза		Концентрация (мкг/мл) после введения через						
мг	мг/кг	1 час	2 часа	4 часа	6 часов	8 часов	10 часов	12 часов
15	0,2	0,8—1,1	0,5—0,9	0,2—0,4	0,1	0		
30	0,4	1,6—2,2	0,7—1,3	0,35—1,1	0,2	0—0,4		
3×30	3×0,4	1,6—40				0,1—4,0		
60	0,8	5	3	2	1	0,4—0,6	0,2	0
3×60	3×0,8	5—16				0,2—16		
120	1,6	7	6	3	2	1		0,25—0,44
240	3,2	12—16	9—10	4—7	2—3	1—2		0—0,9
3×240	3×3,2	5—32				5—16		

Показания и методы применения. Основным показанием к применению гентамицина являются заболевания, вызванные возбудителями, устойчивыми к другим, менее токсичным антибиотикам (синегнойная палочка, кишечная палочка, протей и др.). Антибиотик назначают при инфекциях мочеполовых путей (пиелонефриты, циститы, уретриты, простатиты), дыхательных путей (воспаление легких, плевриты, эмпиемы), при лечении хирургических инфекций, особенно при инфицированных ожогах (местное применение).

Дозы гентамицина в значительной мере связаны с функциональным состоянием почек у больного.

При нормальной выделительной деятельности почек:

а) при инфекции мочевых путей разовая доза 0,4 мг/кг, вводимая внутримышечно 2—3 раза в день, суточная — от 0,8 до 1,2 мг/кг, т. е. взрослый получает в сутки 80—120 мг гентамицина. Средний курс лечения не должен превышать 6—7 дней. При тяжелом течении процесса возможно увеличение доз, однако при условии контроля за концентрациями антибиотика в крови, функцией почек, аудиометрии. Поскольку активность гентамицина зависит от рН среды, необходимо введение веществ, подщелачивающих мочу до оптимального значения рН (7,5);

б) при инфекциях других локализаций необходимы более высокие дозы: для взрослых 0,8 мг/кг 3 раза в день; курс лечения обычно составляет 7—8 дней; в некоторых случаях возможны повторные курсы антибиотика. Детям гентамицин вводят в суточной дозе от 1,2 до 2,4 мг/кг, разделенной на 2 или 3 инъекции.

При нарушении функции почек. Рекомендуют введение полной дозы гентамицина в 1-й день, а затем — доз, уменьшенных вдвое и более. Лечение проводят под постоянным контролем аудиометрии. При первых признаках вестибулярных нарушений (головокружение, нистагм) необходимо снизить дозу или прекратить лечение. При уремии или острых поражениях почек гентамицин применяют лишь по витальным показаниям. У больных с почечной

недостаточностью в сочетании с инфекцией лечение гентамицином (доза 1 мг/кг) проводят на фоне гемодиализа (по 14 часов 2 раза в неделю).

Имеются данные о возможности внутривенного, интратекального и интраплеврального введения растворов гентамицина.

Гентамицин можно использовать местно в виде мази.

Гентамицин нельзя применять одновременно с другими ототоксичными антибиотиками (стрептомицин, канамицин, неомицин, мономицин и др.), а также у больных, предварительно получавших данные препараты. Не рекомендуется применять его у новорожденных и беременных, за исключением жизненных показаний.

Побочные явления. Гентамицин, как и другие аминогликозиды, обладает нефротоксичностью и ототоксичностью. Развитие этих побочных явлений находится в прямой зависимости от дозы гентамицина и функционального состояния почек. Ототоксические явления (вестибулярные нарушения, снижение слуха и др.) наблюдаются в 3—5% случаев применения антибиотика, нефротоксичность — в 2% случаев.

Для предупреждения возникновения побочных явлений необходимо строго соблюдать меры предосторожности. Следует учитывать функциональное состояние почек больного в анамнезе и в процессе терапии, контролировать концентрацию гентамицина в сыворотке крови с тем, чтобы она не превышала критическую (8—16 мкг/мл). Однако часто не наблюдается корреляции между концентрацией антибиотика в сыворотке крови и выраженностью побочных явлений, в связи с чем особое значение имеет контроль за функцией VIII пары черепномозговых нервов. Следует остерегаться превышения курсовой дозы препарата, составляющей 4—5 г, назначения повторных курсов, а также совместного и последовательного использования других ототоксичных и нефротоксичных антибиотиков.

ПОЛИМИКСИНЫ

К этой группе относятся антибиотики полипептидной природы, близкие по биологическому действию. Различия связаны с уровнем токсичности и другими фармакологическими свойствами. Практическое применение нашли полимиксин В, полимиксин М и полимиксин Е (колестины).

ПОЛИМИКСИН В

Синонимы: Polymixin, Aergospirin.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе *Bac. polymyxa*.

Суммарная формула $C_{56}H_{96-98}O_{13}N_{16}$.

Молекулярный вес 1201—1203.

Основными компонентами антибиотика являются L-диаминомасляная кислота, L-треонин, D-лейцин, D-фенилаланин, β-метилоктамовая кислота.

Большинство лекарственных препаратов готовится на основе сульфата полимиксина В — кристаллического гигроскопичного порошка

слегка горького вкуса, хорошо растворимого в воде (более 20 мг/мл), метаноле, плохо растворимого в других спиртах и органических растворителях. В виде порошка стабилен даже в условиях высоких температур; в водных растворах при pH 3,0—5,0 и температуре 4° стабилен в течение 14 дней. В щелочной среде наступает быстрая инактивация.

За международный стандарт полимиксина В принимают препарат активностью 7874 ЕД/мг. Обычно лечебные препараты содержат около 75% активного вещества, 1 ЕД полимиксина В составляет 0,127 мкг.

ПОЛИМИКСИН Е (КОЛИСТИН)

Синонимы: Colistin, Colomycin, Coly-Mycin, Belkamycin.

Антибиотик образуется *Bac. colistinus*. В его состав входят те же основные компоненты, что и в полимиксине В, но вместо D-фенилаланина имеется L-лейцин.

Суммарная формула $C_{45}H_{85}O_{16}N_{13}$.

Молекулярный вес 969.

ПОЛИМИКСИН М

Образуется выделенным в СССР штаммом *Bac. polymyxa* Ross. Белый кристаллический порошок с кремоватым оттенком, без запаха, сладковато-горьковатого вкуса, гигроскопичен, легко растворим в воде.

Суммарная формула $C_{51}H_{96}N_{16}O_{14}$.

Молекулярный вес 1185.

По типовому составу аминокислот (обнаружены α , γ -аминомасляная кислота, треонин, лейцин, жирная кислота) близок к полимиксину А.

Антимикробное действие полимиксинов. По антимикробному действию различные полимиксины близки и могут быть рассмотрены вместе (табл. 82).

Таблица 82

Антимикробный спектр полимиксинов

Микроорганизм	МПК, мкг/мл	Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Escherichia coli</i>	0,1—3(20)	<i>Francisella tularensis</i>	0,3—5
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,4—4(20)	<i>Salmonella typhosa</i>	0,3—2
<i>Brucellae</i>	0,5—2(10)	<i>Salmonellae</i>	0,1—2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,1—1	<i>Shigellae</i>	0,1—1
<i>Haemophilus pertussis</i>	0,1—3(10)	<i>Pasteurella pestis</i>	0,1—1
<i>Proteus sp.</i>	100 и более	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	20—100 и более
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,1—2(20)	» <i>meningitidis</i>	5—10 и более
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,5—5(10)		

Препараты активны *in vitro* в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *E. coli*, клебсиелл, пастерелл, сальмонелл, бактерий дизентерии, *Haemophilus*, бруцелл. К полимиксинам устойчивы микроорганизмы группы протей, грамположительные кокки (пневмококки, стрептококки, энтерококки, стафилококки), возбудители туберкулеза, дифтерии, клостридии и многие другие бактерии.

При больших концентрациях полимиксины обладают бактерицидным действием. Они активны в отношении возбудителей, находящихся как в стадии размножения, так и покоя, но лишь внеклеточно расположенных. Поэтому, очевидно, наблюдается противоречие между активностью полимиксинов *in vitro* и отсутствием клинического эффекта при бруцеллезе, брюшном тифе и других инфекциях, для которых характерно внутриклеточное расположение возбудителей, тогда как антибиотик в клетке практически не обнаруживается.

Оптimum действия наблюдается при pH 6,2—7,5; в щелочной среде при pH 8,0 антибактериальная активность снижается. Полимиксины оказывают прямое действие на цитоплазматическую мембрану микроорганизмов, адсорбируясь на ее фосфолипидных компонентах, что способствует выходу растворенных компонентов бактериальной клетки.

В процессе лечения практически устойчивость к полимиксину не возникает. До 20% штаммов синегнойной палочки обладают природной устойчивостью к антибиотику. Двухвалентные катионы Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} снижают активность полимиксинов. Связывание с белками сыворотки крови, по мнению большинства авторов, не имеет практического значения.

Всасывание, распределение, выведение. При пероральном введении полимиксины практически не всасываются. У новорожденных при больших дозах эти антибиотики могут всасываться в больших количествах. При местном применении, как, например, при лечении ожогов, антибиотики также почти не всасываются.

Полимиксин В можно вводить внутримышечно. Через 30 минут после внутримышечного введения антибиотик обнаруживается в сыворотке крови, через 2 часа наблюдается максимальная концентрация, через 6 часов она снижается вдвое. После внутримышечного введения в суточной дозе 2—4 мг/кг, разделенной на 2—4 разовые дозы, достигается концентрация в сыворотке крови до 1—8 мкг/мл. Максимальная концентрация наблюдается через 1—2 часа. При нарушении выделительной функции почек полимиксины могут вызывать тяжелейшие токсические явления. Препараты не проникают в ликвор, но у детей при менингитах гемато-энцефалический барьер становится проницаемым для препарата.

Полимиксин В после внутримышечного введения в незначительном количестве выделяется с желчью (до 60% уровня, достигаемого в сыворотке крови). 60% введенной дозы выделяются почками в течение 3—4 дней, причем в моче достигаются концентрации, в 20—30 раз превышающие наблюдаемые в сыворотке крови.

Показания и методы применения. Область применения полимиксинов определяется несколькими факторами: 1) ограниченным спектром антимикробного действия лишь в отношении немногих видов грамотрицательных микроорганизмов, в частности синегнойной палочки с относительно высоким процентом первично устойчивых штаммов; 2) опасностью возникновения нейротоксических и нефротоксических осложнений; 3) низким уровнем проникновения в ткани.

Перорально полимиксины применяют главным образом при инфекционных энтеритах, особенно у детей раннего возраста, а также при дизентерии.

Полмиксины для внутримышечных инъекций являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiellae*, в частности при инфекциях легких, сепсисе, эндокардите, менингитах, абсцессах. Менее эффективны они при заболевании почек и мочевых путей. При инфекциях, вызванных *E. coli*, *Klebsiella*, *Aerobacter aerogenes*, полимиксины применяют лишь в случае установленной резистентности возбудителей к другим антибиотикам.

За рубежом полимиксины назначают внутрь, внутримышечно, интратюмбально, в плевральную полость, в виде аэрозолей. В тяжелых случаях (сепсис, эндокардит) препарат вводят внутривенно.

Полмиксин В. 1. Для перорального применения выпускают таблетки сульфата полимиксина В по 25 мг (250 000 ЕД), 50 и 100 мг. Суточная доза составляет 2,5—5—10—20 мг/кг.

Взрослым и детям старше 5 лет назначают суточную дозу 300—400 мг, разделенную на 4 приема по 75—100 мг. Для детей 2—5 лет суточная доза составляет 150—245 мг 3 раза в день по 50—75 мг. Детям до 2 лет препарат назначают в суточной дозе 75—150 мг (3 раза в день по 25—50 мг), грудным детям — 20 мг на 1 кг веса тела в сутки.

2. Для внутримышечного введения сульфат полимиксина В выпускается во флаконах по 500 000 ЕД (50 мг). Содержимое ампул растворяют в 1—2 мл бидистиллированной воды, физиологического раствора или 1% раствора новокаина. Растворы стабильны при 4° в течение 2 недель и более. Суточные дозы препарата для взрослых составляют 1,5—2,5 мг/кг, максимальная суточная доза для взрослого 200 мг. При расчете суточных доз исходят из веса больного (табл. 83).

Т а б л и ц а 83

Суточные дозы сульфата полимиксина В (внутримышечно)

Вес больного, кг	Суточная доза	
	мг	мг/кг
90 и более	200	
60—80	150	
40—60	100	
20—40	50	
до 20		2,5
Новорожденные		2
Дети первых 2 недель жизни		1,0—1,5

Интервал между введениями составляет 6—8 часов (т. е. препарат вводят 3—4 раза в сутки). Длительность лечения не более 3—5 дней (кроме тяжелых случаев).

Полмиксин Е (колистин). 1. Для перорального введения выпускают таблетки по 500 000 ЕД колистина сульфата, что соответствует 16,67 мг колистина основания.

Суточные дозы: взрослым 8 000 000 ЕД (266 мг) и более, т. е. 4 раза по 2 000 000 ЕД. детям от 1 года до 12 лет 3 000 000—4 000 000 ЕД (100—132 мг), т. е. 3—4 раза по 1 000 000, детям до 1 года 100 000 ЕД (3,3—7,5—16,6 мг) на 1 кг веса.

2. Для парентерального применения препарат выпускают во флаконах, содержащих 1 000 000 ЕД (33,3 мг) коллестиметата натрия. Препарат растворяют в 3 мл физиологического раствора или бидистиллированной воды. Раствор стабилен при комнатной температуре до 4 дней.

а) *Внутримышечное введение.* Средние суточные дозы для взрослых составляют 3 000 000—4 500 000 ЕД (1,5—2 мг/кг). Дозы для взрослых при тяжелых инфекциях назначают из расчета 9 000 000—10 000 000 ЕД, т. е. 4—5 мг/кг (не более 5 мг/кг в сутки). При этом в 30—50% случаев наблюдаются побочные явления.

Для детей 1—12 лет (вес 10—35 кг) средняя суточная доза 500 000—2 000 000 ЕД (1,6—2 мг/кг), при тяжелых инфекциях 150 000 ЕД (5 мг) на 1 кг веса. Имеются наблюдения, что дети лучше, чем взрослые, переносят большие дозы порядка 7—10 мг на 1 кг веса тела.

Новорожденным до 1 года (вес 3,5—10 кг) — 250 000—500 000 ЕД (1,6—4,5—7,5 мг на 1 кг веса). Интервал между введениями 6—8—12 часов.

б) *Внутривенное введение.* При тяжелых инфекциях в ряде случаев вводят внутривенно в суточной дозе 2—2,5 мг/кг. Препарат растворяют в 100 мл 5% раствора глюкозы. Уровень в крови после внутривенного введения в 2 раза больший, чем при внутримышечном введении.

Полимиксин М. а) *Для внутреннего применения* назначают в виде таблеток, содержащих 100 000 ЕД (10 мг) и 500 000 ЕД (50 мг) препарата. Разовая доза внутрь для взрослых 50 мг 4—6 раз в сутки. Суточная доза 200—300 мг.

Детям до 3—4 лет суточную дозу 10 мг/кг вводят в 3—4 приема. Детям от 5 до 7 лет разовая доза 35 мг, суточная 140 мг, от 8 до 10 лет — разовая 40 мг, суточная 160 мг, от 11 до 14 лет — разовая 50 мг, суточная — 200 мг.

Срок лечения зависит от тяжести заболевания (5—10 дней). Лечение рекомендуется проводить в стационаре.

б) *Для местного применения* полимиксин М выпускают в виде мази, содержащей 2 мг в 1 г мазевой основы, а также в герметически закрытых флаконах (стерильно), содержащих 50 и 100 мг антибиотика.

Мазь наносят на пораженный участок ежедневно после тщательной обработки кожи. Растворы полимиксина готовят ex tempore на физиологическом растворе или 0,5—1% растворе новокаина в концентрации 1—2 мг в 1 мл. Растворы антибиотика применяют в виде капель, влажных тампонов, повязок. Суточная доза полимиксина при местном применении не должна превышать 1,5—2 мг/кг.

Форма выпуска. Полимиксин М выпускают в таблетках по 100 000 ЕД (10 мг) и 500 000 ЕД (50 мг), в виде мази, а также стерильного порошка во флаконах по 500 000 и 1 000 000 ЕД для местного применения.

Побочное действие. Побочные реакции при приеме полимиксина внутрь наблюдаются редко. Нейротоксические и нефротоксические явления могут возникать лишь при длительном лечении, передозировках препарата и поражении почек.

При необходимости парентерального введения полимиксинов следует соблюдать осторожность и индивидуальное дозирование, учитывая возможность кумуляции препарата.

При поражении почек первоначальную суточную дозу снижают до 2,5—1,5 мг/кг (в пересчете на основание) и увеличивают интервалы между введением с 6—8 до 12—24 часов и даже 2—4 дней с целью избежать возможность создания токсических концентраций препарата. Лечение проводят под постоянным контролем функции почек, концентрации антибиотика в моче.

Нейротоксические явления. Наиболее часты парестезии, сопровождающиеся глухотой и зудом в области рта, глаз и языка, головокружения и головные боли, сонливость или раздражительность. При нарушении выведения антибиотика могут развиваться атаксии, нарушение зрения и речи. В большинстве случаев осложнения обратимы при прекращении лечения. Тяжелые нейротоксические явления наблюдаются в случае передозировки препарата при интралимбальном и интраперитонеальном введении, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при данных методах введения.

Нефротоксические явления. В процессе лечения полимиксинами могут наблюдаться альбуминурия, цилиндрурия, гематурия. Повышение остаточного азота в крови может возникать при больших дозах и длительном лечении. Нормализация этих показателей наблюдается чаще всего на протяжении недели после отмены препарата.

Тяжесть нефротоксических явлений зависит от функционального состояния почек и суточной дозы препаратов. Продолжительность терапии не более 4—10 дней. Особенно внимательно следует проводить лечение новорожденных, людей пожилого возраста, лиц с нарушением функционального состояния почек. Из других побочных явлений в редких случаях наблюдаются: крапивница, лихорадка, зуд и эозинофилия.

Могут возникать дисбактериозы и суперинфекции стафилококками, энтерококками, протеем, грибковой флорой.

ГРАМИЦИДИН С

Синонимы: Gramidine, Gramoderm, Gramicidine.

Относится к антибиотикам тиротрицинам, образуемым при биосинтезе *Bacillus brevis*. Впервые получен в 1942 г.

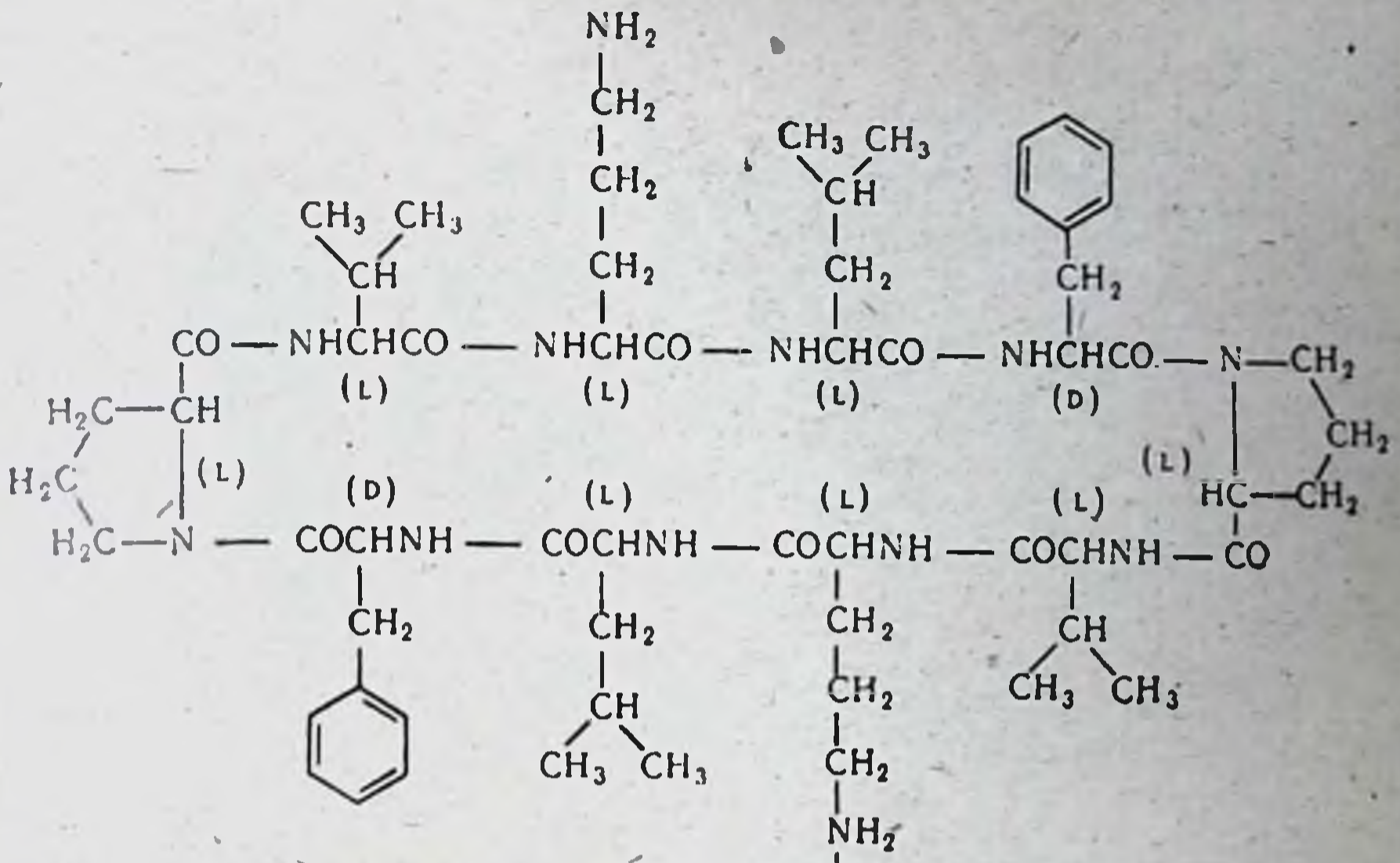
Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{60}H_{92}O_{10}N_{12}$.

Молекулярный вес 1100.

Циклический пептид, состоящий из 5 аминокислот. Получен синтетическим путем в 1956 г. Не растворим в воде, растворах кислот и щелочей, легко растворим в спирте. Коллоидные растворы устойчивы (не теряют активности при автоклавировании при 120° в течение 30 минут). Кристаллический антибиотик, не инактивируется при нагревании до 160°. Дихлоргидрат грамицидина обладает температурой плавления 278—279°.

Антимикробное действие. Грамицидин С обладает бактерицидным типом действия. Механизм антимикробного действия грамицидина заключается в подавлении дыхательных ферментов



микробных клеток. В *in vitro* к грамицидину относительно быстро наступает повышение устойчивости. В процессе лечения развития устойчивости не наблюдается.

Грамицидин действует главным образом на грамположительные микроорганизмы. Как правило, антибиотик мало активен в отношении стафилококков и дифтерийных коринебактерий, действует на стрептококки, энтерококки, пневмококки и клостридии, из грамотрицательных микроорганизмов — на шигеллы, холерные вибрионы, сальмонеллы и протей (табл. 84).

Таблица 84

Антимикробный спектр грамицидина С

Микроорганизмы	МПК, мкг/мл	Микроорганизмы	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	3—25	Clostridiae	7—10
» <i>albus</i>	10—25	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10—20
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3—25	<i>Salmonella typhi</i>	6—50
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	10	» <i>paratyphi B</i>	6—50
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	50	Shigellae	6
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5	Proteus	6—50
» <i>meningitidis</i>	5	<i>Escherichia coli</i>	6—12
<i>Bacillus anthracis</i>	25		

Существует значительный разрыв между лечебными и токсическими для тканей концентрациями антибиотика (1 : 10—20), что позволяет применять препарат местно.

Показания и методы применения. Ввиду возможности гемолитического действия антибиотик нельзя вводить парентерально или

внутри. Внутриполостное применение грамицидина (плевральная и брюшная полости, придаточные полости носа) противопоказано ввиду опасности побочных явлений.

Грамицидин можно применять лишь местно — в растворах, мазях, пастах, в виде аэрозоля. Благодаря крупным размерам молекул грамицидин длительно удерживается в очаге поражения, на его активность не оказывают влияния белки гнойного экссудата. Грамицидин нашел применение при лечении поверхностных нагноительных процессов, инфицированных ран, язвенных поражений кожи, эрозий шейки матки, амёбной дизентерии. Имеются данные о применении грамицидина в хирургии, акушерстве и гинекологии, ЛОР-клинике, офтальмологии, дерматовенерологии.

Грамицидин С выпускают в ампулах в виде стерильного спиртового раствора. Перед употреблением содержимое ампул разводят в физиологическом растворе или воде (2 мл грамицидина в 200 мл растворителя) либо в жире (касторовое масло, рыбий жир, ланолин). Ежедневно или через день делают перевязки с грамицидиновыми растворами. Местное лечение грамицидина можно сочетать с общим назначением других антибиотиков.

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ АНТИБИОТИКИ ВТОРОГО РЯДА

ФЛОРИМИЦИН

Синонимы: Viomycin, Viocin, Vinactin, Vinactan, Celliomycin.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе *Str. floridae* и другими актиномицетами.

Физико-химические свойства:

Суммарная формула: $C_{23}H_{36}O_8N_{12}$.

Гуанидинсодержащий антибиотик полипептидной природы с выраженными основными свойствами. Выпускается в виде сульфата и пантотенат-сульфата. Хорошо растворяется в воде при pH 5,6—7,8. При pH 5,0—6,0 и температуре 24° водный раствор стабилен в течение 7 дней и более, в кислой среде более стабилен, чем в щелочной. Активность товарных препаратов не менее 750 ЕД/мг.

Антимикробное действие. Флоримицин (виомицин) избирательно активен в отношении микобактерий туберкулеза. Минимальные подавляющие концентрации лежат в пределах 0,6—10 мкг/мл (в жидких средах) и 10—25 мкг/мл (в яичных средах). Наблюдаются определенные различия в чувствительности разных типов микобактерий, как правило, менее чувствительны микобактерии бычьего типа. Для подавления атипичных микобактерий необходимы значительно большие концентрации антибиотика — до 100 мкг/мл.

Действие на другие микроорганизмы (как грамположительные, так и грамотрицательные) выражено слабо, антибиотик практически не нашел применения при инфекциях нетуберкулезной этиологии. Препарат действует бактериостатически на микобактерии в стадии пролиферации, влияет на внеклеточно расположенные возбудители. Для выявления действия на внутриклеточно расположенные возбудители необходимы в десятки и сотни раз большие концентрации препарата.

К флоримицину сравнительно быстро развивается устойчивость *in vitro*.

Имеются данные о том, что у 30% больных после четырехмесячного курса лечения обнаруживаются устойчивые микобактерии. Половина штаммов при этом устойчива к большим концентрациям антибиотика — 100 мкг/мл и более. При увеличении курса лечения до 8 месяцев в 50% случаев обнаруживается устойчивость возбудителей.

Наблюдается частичная перекрестная устойчивость в отношении канамицина, а также стрептомицинов. При этом флоримицин, как правило, подавляет устойчивые к канамицину штаммы.

Всасывание, распределение, выведение. Флоримицин после внутримышечного введения в дозе 0,5—1 г находится в высоких концентрациях в сыворотке крови в течение 4—8 часов (табл. 85). Через неповрежденные менингеальные оболочки антибиотик слабо всасывается в ликвор (не более 10% от концентрации в сыворотке крови). При менингитах концентрация в ликворе может повыситься до 50% наблюдаемой в сыворотке крови; в плевральной и брюшной полостях обнаруживается в незначительных количествах.

Таблица 85

Концентрация флоримицина в сыворотке крови

Доза	Концентрация (мкг/мл) после введения через				
	1/2 часа	1 час	4 часа	8 часов	10 часов
Взрослые:					
0,5 г		12—45		5	
1 »		55—118	27—46	3—18	
Дети:					
20 мг/кг	40				2,2
40 »	80				3,5

Флоримицин выделяется путем клубочковой фильтрации почками (до 65—100% введенного антибиотика). Концентрации в моче достигают 1000 ЕД/мл.

Показания и методы применения. Флоримицин относится к противотуберкулезным препаратам второго ряда и применяется лишь в случае устойчивости возбудителя заболевания к основным туберкулостатикам — стрептомицину, гидразиду изошикотниновой кислоты — или непереносимости их больными.

Существуют две схемы применения флоримицина.

1. Начинают с ежедневного введения по 0,5 г утром и вечером. Так продолжается 6 дней (суточная доза 1 г). На 7-й день препарат не вводят. Длительность курса определяется клиническими показаниями (средний курс от 2 до 4 месяцев).

2. При плохой переносимости препарат вводят 2 раза в неделю (с интервалом в 2—3 дня) по 1 г утром и вечером (суточная доза 2 г). Длительность лечения при таком методе 4—6 месяцев.

Высшая разовая доза для взрослых 1 г. Высшая суточная доза для взрослых 2 г. Молодым людям от 16 до 18 лет назначают 3/4

дозы взрослых. Лицам старше 60 лет дозу уменьшают до $\frac{1}{2}$ или $\frac{3}{4}$ обычной дозы.

Наилучшие результаты достигаются при применении флоримицина с другими противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда. Однако, учитывая аналогичный характер токсичности стрептомицина и флоримицина, эти препараты не следует применять одновременно, а также сочетать с канамицином, мономицином и неомицином. Нельзя назначать флоримицин ранее чем через 10—12 дней после окончания лечения перечисленными выше антибиотиками.

Препарат растворяют в бидистиллированной воде для инъекций или 0,2—0,5% растворе новокаина в количестве 0,5—1 г в объеме 3—4 мл растворителя. Растворы разрешается хранить 24 часа. За рубежом антибиотик применяют также путем капельных внутривенных вливаний продолжительностью не менее 3 часов.

Форма выпуска. Флоримицин выпускают во флаконах по 500 мг и 1 г в виде стерильного порошка для инъекций.

Побочные явления. Наиболее существенными побочными явлениями, возникающими при введении флоримицина, является влияние на почки, нервную систему и содержание электролитов. Выраженность этих явлений находится в зависимости от введенной дозы и состояния функции почек в начале лечения. При введении препарата по 2 г каждые 3 дня легкие побочные реакции наблюдаются примерно в 30% случаев. Тяжелые побочные явления, требующие отмены препарата, по некоторым данным, достигают 15%.

Нефротоксические явления. Относительно часто наблюдаются альбуминурия, цилиндрурия, микрогематурия. Эти явления обычно быстро проходят. Тяжелые нарушения функции почек установлены у больных, которые еще в начале лечения страдали заболеваниями почек.

Нарушения баланса электролитов. При высоких дозах флоримицина (разовая доза 2 г и более) может наблюдаться падение содержания электролитов крови: калия, кальция, магния, фосфатов и хлоридов с одновременным повышением щелочных резервов. Это сопровождается судорогами. Лечение заключается в назначении хлоридов кальция и калия.

Нейротоксичность. Наблюдаются нарушение равновесия, особенно при больших дозах, поражение кохлеарного аппарата с нарушением слуха различной степени. При осторожной дозировке с постоянным контролем за лечением нейротоксические явления отмечаются менее чем в 2% случаев.

Тошнота и рвота бывают примерно у 4% больных, что часто приводит к необходимости отмены препарата.

Нарушения деятельности сердца иногда отмечаются при ежедневном назначении антибиотика.

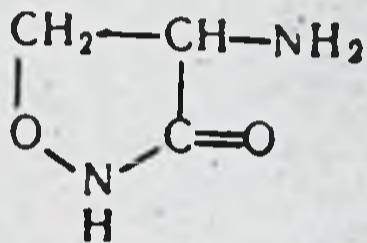
Боли в месте введения развиваются менее чем в 1% случаев. Для предупреждения побочных явлений необходимо перед началом лечения исследовать функциональное состояние почек и провести аудиографию. Лечение проводят под аудиометрическим контролем. Еженедельно необходимы исследования мочи, контроль остаточного азота и электролитов сыворотки крови.

За рубежом предложен пантотенат-сульфат виомицина с целью уменьшения токсических действий антибиотика. Однако клинические наблюдения не показали преимуществ этого препарата по общей токсичности по сравнению с обычным сульфатом.

ЦИКЛОСЕРИН

Синонимы: Cycloserin, Ohamycin, Farniserina, Orientomycin, Ciclovolidin, Closia, Serociclina, Tisomycin.

Антибиотик, образуемый при биосинтезе различными видами актиномицетов, а также получаемый путем химического синтеза. Впервые получен в 1952 г.



Физико-химические свойства:

Суммарная формула $C_3H_6N_2O_2$.

Молекулярный вес 102,09.

D-4-Амино-3-изоксазолидинон. Белое вещество, хорошо растворимое в воде (100 мг/мл), слабо — в органических растворителях. Циклосерин более стабилен при щелочных значениях pH, в кислых растворах быстро инактивируется.

Антимикробное действие. Циклосерин активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Однако ввиду того что для осуществления эффекта требуются большие концентрации антибиотика (10—100 мкг/мл и более), препарат имеет практическое значение лишь при некоторых возбудителях, главным образом в отношении микобактерий туберкулеза. В жидких питательных средах МПК составляет 3—25 мкг/мл, на яичных средах — в среднем 10—20 мкг/мл (до 200 мкг/мл).

В одинаковых условиях циклосерин значительно менее активен, чем другие туберкулостатики (например, изониазид). Действует бактериостатически как на внеклеточно, так и на внутриклеточно расположенные микроорганизмы. Оптимум антимикробного действия лежит при pH 6,4—7,4. Циклосерин действует бактериостатически как антагонист D-аланина, блокируя реакции ферментов, ответственных за синтез этой аминокислоты в клеточной стенке.

В лабораторных условиях устойчивость микобактерий к циклосерину возникает в незначительной степени, быстрее — у других микроорганизмов. В процессе лечения туберкулеза устойчивость микобактерий развивается медленно — не ранее чем через 1 месяц. Через 4 месяца она выражена в незначительной степени. После 6 месяцев у части штаммов регистрируется нарастание устойчивости. До настоящего времени перекрестная устойчивость у циклосерина с другими противотуберкулезными препаратами не обнаружена.

Циклосерин практически не связывается белками сыворотки крови. В организме человека около 30% циклосерина превращается в неактивные продукты.

Всасывание, распределение, выведение. При введении внутрь циклосерин быстро всасывается, ввиду чего необходимость в парентеральном введении отпадает. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается в среднем через 2 часа после введения, а через 8—10 часов сохраняется до 50% от этой концентрации.

Через 1—3 дня после введения у больных могут наблюдаться явления кумуляции циклосерина, которые при нормальной функции почек не представляют опасности. Для успешного лечения туберкулезного процесса необходимо обеспечить концентрации в сыворотке крови порядка 20 мкг/мл (при комбинированной терапии) и 30 мкг/мл (при лечении одним циклосерином). Как следует из табл. 86, эти концентрации не всегда достигаются при суточной дозе циклосерина 1 г.

Таблица 86

Концентрация циклосерина в сыворотке крови
(введение внутрь)

Доза , г	Средняя концентрация, мкг/мл
0,25	4
0,25×2	10—17
0,25×3	12—20
0,25×4	15—25
0,25×6	25—40
0,25×8	45—55 и более
0,5	6
0,75	13
1	15

У детей при назначении циклосерина в суточной дозе 20 мг/кг в среднем наблюдаются концентрации в крови порядка 20 мг/мл и более.

Циклосерин хорошо проникает в различные полости и жидкости организма, в которых обнаруживается в следующих количествах: в ликворе— 50—80%, в брюшной и плевральной полостях — 50—100%, в амниотической жидкости, молоке матери, крови плода — 30—40% содержания в сыворотке крови.

Циклосерин выделяется через почки путем клубочковой фильтрации в активной форме (через 6 часов — 20%, через 12 часов — до 30%, через 24 часа — 50%, через 2—3 суток — до 70%). В моче достигаются концентрации циклосерина от 30 до 380 мкг/мл и более.

Показания, методы применения. Циклосерин относится к противотуберкулезным препаратам второго ряда. Препарат применяют при лечении больных в III стадии хронического туберкулезного процесса (у взрослых), вызванного возбудителями, устойчивыми к стрептомицину, ПАСК, препаратам гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК). Имеются данные об успешном лечении первичного и вторичного туберкулеза у взрослых и детей: прикорневых лимфатических узлов и лимфаденита, туберкулеза гениталий, плевритов, эмпием, процессов в бронхах, почках и мочевом пузыре, волчанки. Циклосерин применяют как в отдельности, так и в сочетании с другими туберкулостатиками (стрептомицин, ПАСК, флоримицин, канамицин и т. д.).

Назначение одного циклосерина приводит к улучшению общего состояния больных, нормализации крови, снижению температуры, уменьшению отделяемого. Однако объективные показатели процес-

са (рентгенологические данные) улучшаются в меньшей степени. Сочетания циклосерина с другими туберкулостатиками дали лучшие результаты. Имеются сообщения об эффективности циклосерина, назначаемого в отдельности, причем достигаемый лечебный эффект соответствовал эффекту, полученному при применении ПАСК или препаратов ГИНК.

Циклосерин назначают лишь внутрь. Суточная доза для взрослых 0,75—1 г (12—15 мг/кг), для детей 10—20 мг/кг.

Существует схема, согласно которой лечение начинают с 250 мг, каждые 2 суток увеличивая дозу на 250 мг. Таким образом, к исходу 1-й недели больной получает полную суточную дозу. Препарат следует принимать во время еды; интервал между приемами 6—8 часов. Продолжительность лечения и общую курсовую дозу устанавливают для каждого больного индивидуально в зависимости от характера и формы заболевания, эффективности лечения и переносимости препарата. Лечение может продолжаться от 1—2 до 6—8 месяцев и более; возможно проведение повторных курсов.

Попытки применять циклосерин у больных с неспецифическими процессами в мочевых путях удовлетворительных результатов не дали.

Форма выпуска. Циклосерин выпускается в таблетках по 250 мг.

Побочные явления. Наиболее существенны нейротоксические реакции, составляющие 75% всех побочных явлений при циклосеринотерапии. Характер нейротоксических реакций и тяжесть их течения зависят от дозы и режима лечения, а также индивидуальных особенностей больных, в частности, перенесенных в прошлом заболеваний. Наблюдаются головокружения, потеря памяти, головные боли, сонливость, раздражительность, тремор, нарушение зрения, эйфория или, наоборот, депрессия, парестезии, парезы. В тяжелых случаях возможно развитие психоза или эпилептиформных судорог. Реже отмечают побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, потеря аппетита, поносы или запоры.

При лечении циклосерином возможны реакции бактериолиза, выражающиеся в повышении температуры, увеличении количества мокроты, ускоренной РОЭ, лейкоцитозе, обострении местного процесса. Эти явления обычно в дальнейшем проходят. Аллергические реакции при применении циклосерина наблюдаются редко.

С целью предупреждения побочных реакций (в особенности нейротоксических) лечебная доза циклосерина ограничивается.

При назначении препарата в суточной дозе до 1 г нейротоксические симптомы наблюдаются относительно редко. Рекомендуется постепенно повышать суточную дозу циклосерина до 1 г и следить за уровнем концентрации в сыворотке крови (не более 25—30 мкг/мл). При этом побочные явления наблюдаются у 10—20% больных.

Для уменьшения токсического действия циклосерина рекомендуют назначать больным глютаминовую кислоту по 0,5 г 3—4 раза в день до еды, внутримышечно 1 мл 1% раствора аденозинтрифосфорной кислоты, витамин В₆ по 0,05—0,2 г в сутки. В случае необходимости применяют противосудорожные и седативные средства.

Циклосерин противопоказан больным, перенесшим психоз или эпилепсию.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Большинство известных в настоящее время антибиотиков, обладающих противогрибковым (антифунгальным) действием, относятся к полиенам (кроме гризеофульвина). Для этой группы химических соединений характерно наличие системы четырех и более сопряженных двойных связей. Полиеновые антибиотики в химическом отношении изучены мало. Их классифицируют по спектральным признакам в зависимости от положения УФ максимумов на четыре группы, соответствующие числу сопряженных связей в молекуле:

1) тетраены, $\lambda_{\text{max}} = 290-293, 304-306, 312-320$ мкм (нистатин, амфотерицин А);

2) пентаены, $\lambda_{\text{max}} = 318-325, 332-340, 350-358$ мкм;

3) гексаены, $\lambda_{\text{max}} = 320-342, 358-362, 378-380$ мкм;

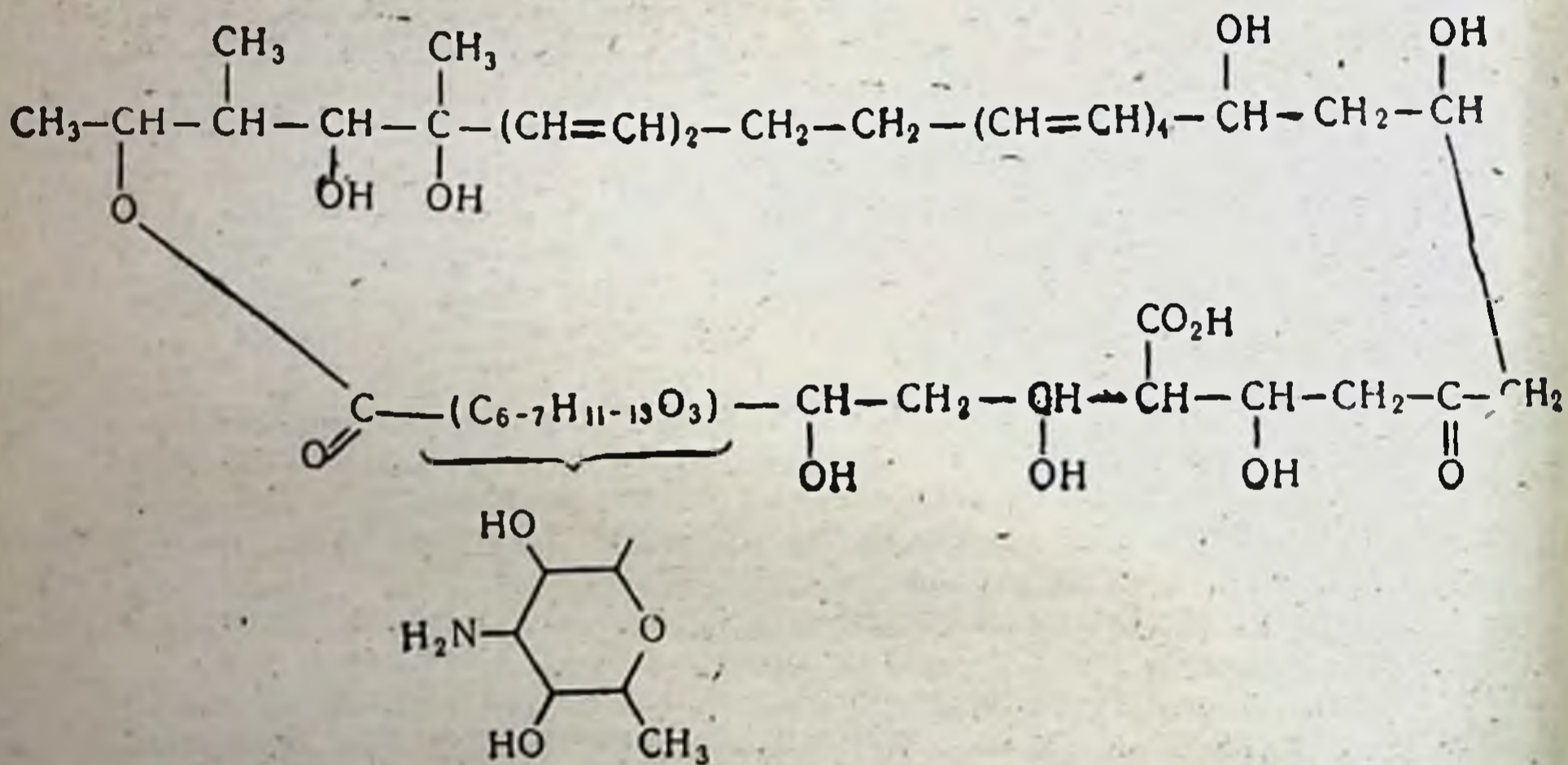
4) гептаены, $\lambda_{\text{max}} = 358-364, 377-383, 399-408$ мкм (амфотерицин В, трихомицин).

В настоящее время спектральная классификация вытесняется химической.

НИСТАТИН

Синонимы: Nystatin, Mycostatin, Fungicidin, Fungistatin, Moronal.

Является продуктом жизнедеятельности *Str. noursei* и др. Выделен в 1950 г.; в 1954 г. был получен в кристаллическом виде.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{46}H_{77}O_{19}N$.

Молекулярный вес ок. 950.

Нистатин относится к полиеновым антибиотикам, является амфотерным тетраеном, содержащим микозамин. В очищенном виде представляет собой кристаллический бледно-желтый порошок, разлагающийся без плавления при температуре выше 160° . Практически не растворим в воде, плохо растворим в метаноле, этаноле, бутаноле, диоксане, хорошо растворим в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, пропиленгликоле.

Нистатин светочувствителен, термически не стоек, окисляется кислородом воздуха. В кристаллическом виде при температуре 0—5° сохраняет активность более одного года. Водные суспензии менее стабильны: при pH 6,0 и температуре 4° инактивируется на 9% через 24 часа, на 14% — через 48 часов, на 20% — через 72 часа. Быстро инактивируется в кислой и щелочной средах.

За единицу действия нистатина принято наименьшее количество антибиотика, задерживающего рост определенного штамма *Saccharomyces cerevisiae* в 1 мл питательной среды. Товарный препарат нистатина должен содержать не менее 4000 ЕД/мг. Одна единица соответствует 0,333 мкг.

Хранят препараты нистатина в сухом, прохладном (4°), защищенном от света месте.

Противогрибковое действие. Нистатин *in vitro* обладает фунгистатическим и фунгицидным действием, подавляя рост многочисленных патогенных и сапрофитных грибов (табл. 87), проявляет амебоцидное действие, активен в отношении лейшманий. На грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы действует в концентрации не менее 100 ЕД/мл.

Таблица 87

Спектр противогрибкового действия нистатина

Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Aspergillus fumigatus</i>	6,25
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	1,6
<i>Candida albicans</i>	3,1
» <i>crusei</i>	6,25
» <i>guilliermondi</i>	3,1
» <i>stellatiodea</i>	3,1
<i>Coccidioides immitis</i>	1,5—6,25
<i>Cryptococcus castellanii</i>	3,1
» <i>glutinis</i>	1,5
» <i>neoformans</i>	1,6—3,9
<i>Endomyces fibuliger</i>	3,1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1,6—7,8
<i>Geotrichum lactis</i>	6,25—15,6
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1,6—3,9
<i>Microsporon audouini</i>	3,1—15,6
» <i>canis</i>	13
<i>Monosporium apiospermum</i>	100
<i>Penicillium claviforme</i>	3,1
» <i>notatum</i>	3,1
<i>Rhizopus nigricans</i>	3,1
<i>Saccharomyces cerevisie</i>	3,1
<i>Schizosaccharomyces ostosporus</i>	1,6
<i>Sporotrichum schensckii</i>	13
<i>Trichophyton mentagraphytes</i>	6,25
» <i>rosaceum</i>	3,1
» <i>rubrum</i>	6,25

Наибольший практический интерес представляет высокая активность нистатина в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, рост которых подавляется при концентрации 3,1—7,8 ЕД/мл. Оптимум действия нистатина проявляется при рН 4,5—6,5 и температуре 25°. При рН 7,0 и температуре 37° действие антибиотика снижается. Активность нистатина уменьшается в присутствии ионов магния, кальция, жирных кислот, цистина, глутатиона, глюкозы, мальтозы, лактозы и др.

Устойчивость к нистатину *in vitro* развивается очень медленно, после многочисленных пересевов. Резистентные к нистатину грибы обладают перекрестной устойчивостью к другим противогрибковым антибиотикам (трихомицину, амфотерицину).

Механизм действия выяснен недостаточно. Имеются данные о том, что действие нистатина, как и других полиеновых антибиотиков на грибы и некоторые простейшие, связано с повреждением цитоплазматической мембраны и нарушением ее проницаемости, результатом чего является быстрая потеря клеткой низкомолекулярных водорастворимых веществ протоплазмы.

Всасывание и выведение. При приеме внутрь нистатин плохо всасывается и почти целиком выводится с калом в неизменном виде. Фунгистатические концентрации препарата в сыворотке удается обнаружить при пероральном применении лишь максимальных доз антибиотика (6 000 000 ЕД).

Показания к применению и дозы. Нистатин применяют для лечения и профилактики заболеваний, вызываемых дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Применение антибиотика показано при кандидозах слизистых оболочек (полости рта и влагалища), желудочно-кишечного тракта, мочеполовых органов, а также поражениях кожи различной локализации. С профилактической целью нистатин может быть рекомендован для предупреждения развития кандидозов при длительном лечении другими антибиотиками различных заболеваний или после хирургических операций. Особенно целесообразно профилактическое применение нистатина при лечении тетрациклиновыми антибиотиками детей, пожилых людей и больных, ослабленных тяжелыми заболеваниями (туберкулез, злокачественные новообразования, болезни крови и т. д.).

Эффективность нистатина при других грибковых заболеваниях (бластомикоз, криптококкоз, дерматомикозы различной этиологии и др.) недостаточна.

Антибиотик применяют внутрь в виде таблеток и местно в виде мази, свечей и глобулей.

Внутрь нистатин назначают взрослым в дозе 50 000—1 000 000 ЕД с интервалом 8 часов. Суточная доза для взрослого составляет 1 500 000—3 000 000 ЕД. При тяжелом генерализованном кандидозе суточная доза должна быть увеличена до 4 000 000—6 000 000 ЕД. Детям до 1 года препарат вводят в дозе 100 000—150 000 ЕД, от 1 года до 3 лет — по 250 000 ЕД 3—4 раза в день, старше 3 лет — 1 000 000—1 500 000 ЕД в день в 4 приема. Средняя продолжительность курса лечения 10—14 дней. При хронических рецидивирующих кандидозах, а также при генерализованной инфекции рекомендуют повторные курсы лечения с интервалом 2—3 недели.

При приеме внутрь нистатин оказывает местное, ограниченное ротовой полостью и желудочно-кишечным трактом действие. При генерализованном кандидозе, поражении *Candida* внутренних органов, дыхательных путей эффекта удается добиться при приеме внутрь

лишь максимальных доз антибиотика (не менее 4 000 000—6 000 000 ЕД в сутки).

Местно нистатин применяют в виде мази, содержащей 100 000 ЕД антибиотика в 1 г мазевой основы, в виде свечей и глобулей. Нистатиновую мазь назначают при лечении заболеваний кожи и слизистых оболочек, вызываемых дрожжеподобными грибами *Candida*. Мазь наносят на пораженную поверхность два раза в день. Лечение длится от нескольких дней до 2—4 недель.

Свечи и глобули с нистатином применяют при кандидозе нижних отделов кишечника, кандидозных кольпитах, вульвовагинитах. Препараты можно применять с профилактической целью в до- и послеоперационном периоде при операциях на органах малого таза и нижнего отдела кишечника для предупреждения усиленного размножения *Candida*.

Нистатин в виде свечей и глобулей назначают по 250 000 или 500 000 ЕД 2 раза в день. Средняя продолжительность лечения 10—14 дней. В случаях хронических рецидивирующих кандидозов целесообразно комбинировать местное лечение с приемом нистатина внутрь.

Форма выпуска. *Таблетки-драже* с содержанием 250 000 и 500 000 ЕД антибиотика, овальной формы, шоколадного цвета, с запахом ванилина. Нистатиновая мазь — тубы по 5; 10; 25 и 50 г с содержанием 100 000 ЕД в 1 г мазевой основы. Свечи и глобули по 250 000 или 500 000 ЕД нистатина в каждой.

Натриевая соль нистатина. Является водорастворимой лекарственной формой нистатина.

Представляет собой мелкокристаллический порошок кремового цвета, горького вкуса, хорошо растворимый в воде (до 100 мг/мл). Препарат чувствителен к действию света, влаги, температуры, разрушается в кислых и щелочных средах.

Натриевую соль нистатина применяют при лечении кандидозных поражений слизистых оболочек полости рта, носоглотки, дыхательных путей, легких, кандидозных вульвовагинитах, циститах, а также при аспергиллезе легких и с профилактической целью при кандидоносительстве.

Препарат применяют в виде ингаляций, аэрозоля, полосканий, спринцеваний, инстилляций или в виде влажных тампонов. Для ингаляций используют раствор, приготовленный непосредственно перед употреблением путем растворения 75 мг (150 000 ЕД порошка натриевой соли нистатина) в 5 мл дистиллированной воды. Ингаляцию проводят в течение 20 минут 1—3 раза в неделю. Длительность лечения 7—10 дней. Для лечения и профилактики кандидозов слизистых оболочек рта и глотки применяют приготовленные непосредственно перед употреблением растворы натриевой соли нистатина в концентрации 5 мг/мл в течение 15—20 дней. При лечении кандидозных поражений гениталий и циститов растворы препарата в концентрации 10 000 ЕД/мл применяют в виде спринцеваний, инстилляций или для смачивания тампонов по 50—150 мл 1—3 раза в день.

Противопоказанием к применению служит повышенная чувствительность к нистатину. При ингаляционном методе введения препарата следует соблюдать осторожность у больных с бронхиальной астмой.

При лечении натриевой солью возможны осложнения в виде упорного кашля, повышения температуры.

Натриевую соль нистатина выпускают в виде порошка по 75 мг (150 000 ЕД) во флаконах из нейтрального стекла, герметически закрытых резиновыми пробками. Хранят препарат в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 4°.

Побочное действие. Противопоказаний к применению нистатина нет. Антибиотик малотоксичен, хорошо переносится больными, не обладает кумулятивным действием. Побочные реакции наблюдаются редко. При приеме внутрь высоких доз препарата возможны осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, расстройства стула.

ЛЕВОРИН

Антибиотик, продуцируемый *Str. levogis* Kras. Выделен в 1959 г. Относится к антибиотикам полиенового ряда, близок к кандицидину.

Представляет собой аморфный порошок желтого цвета, без вкуса и запаха. Практически не растворим в воде, легко разрушается в растворах кислот и щелочей, медленно разрушается под действием света. В порошкообразном виде при температуре 4° сохраняет активность в течение 6 месяцев.

Леворин активен в отношении дрожжеподобных грибов (в частности, рода *Candida*) и некоторых простейших (*Trichomonas vaginalis*).

Биологическая активность препарата выражается в единицах действия. За единицу действия леворина принято наименьшее количество антибиотика, задерживающего рост определенного штамма *Candida albicans*. Товарный препарат леворина содержит не менее 10 000 ЕД/мг.

Показания к применению и дозы. Леворин применяют для лечения трихомоназа половых органов и заболеваний, вызываемых дрожжеподобным грибом *Candida* (кандидоз желудочно-кишечного тракта, поражения кожных покровов, слизистых оболочек, гениталий).

Препарат применяют внутрь в виде таблеток и капсул, местно — в виде мази и водной суспензии.

Внутрь антибиотик назначают при кандидозах желудочно-кишечного тракта и кишечном кандидоносительстве. Разовая доза антибиотика для взрослого 400 000—500 000 ЕД. Препарат применяют 2—3 раза в день. Средняя продолжительность лечения 10—12 дней.

Местно леворин используют в виде 5% мази и водной взвеси. Для лечения паронихий, межпальцевых эрозий и поражений складок кожи, вызываемых дрожжеподобными грибами, антибиотик применяют в виде 5% мази на ланолиново-вазелиновой основе ежедневно в течение 10—15 дней.

При лечении кандидозов слизистой оболочки полости рта леворин используют в виде водных взвесей (1:500) для полоскания рта 2—3 раза в день в течение 15—20 дней. Препарат назначают только взрослым. При попадании взвеси на слизистые оболочки дыхательных путей может оказывать раздражающее действие.

Для лечения трихомоназа и поражений слизистой оболочки гениталий, вызываемых дрожжеподобными грибами, леворин применяют в водных взвесях для орошений и смачивания тампонов. Орошения и введение тампонов производят ежедневно в течение 15—20 дней.

Взвесь готовят путем растирания 2 г леворина с 20 мл 96° этилового спирта в течение 5—10 минут. Спиртовую взвесь постепенно смешивают с дистиллированной водой до общего объема 1000 мл, затем встряхивают в течение 10 минут. Готовят взвесь в день применения, перед употреблением взбалтывают.

Водные суспензии противопоказаны при маточных кровотечениях. Применение леворина внутрь противопоказано при заболеваниях печени, острых желудочно-кишечных заболеваниях, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лечение леворином необходимо проводить под контролем функции печени.

Ф о р м а в ы п у с к а. Таблетки и капсулы с содержанием 500 000 ЕД антибиотика, 5% мазь, порошок во флаконах (с указанием количества ЕД в 1 мг).

Хранят препараты леворина в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 4°.

Натриевая соль леворина. Является воднорастворимым лекарственным препаратом антибиотика леворина. Представляет собой желтый порошок вяжущего вкуса, со специфическим запахом. Гигроскопичен, легко растворим в воде, метаноле, диметилформамиде, диметилсульфоксиде. Практически не растворим в ацетоне, этилацетате, метилхлориде. Водный раствор в концентрациях 20 000—40 000 ЕД/мл имеет щелочную реакцию, рН раствора 10,0—10,5. Препарат чувствителен к действию света, влаги, температуры, разрушается в кислых и сильно щелочных средах.

Биологическая активность препарата не менее 20 000 ЕД/мг.

П о к а з а н и я к п р и м е н е н и ю и д о з ы. Препарат применяют только по назначению врача при кандидозах слизистых оболочек полости рта, носоглотки, верхних дыхательных путей, легких, кандидозных вульвовагинитах, уретритах, циститах, а также аспергиллезе легких и с профилактической целью при кандидоносительстве.

Натриевую соль леворина применяют в виде ингаляций, полосканий, спринцеваний, инстилляций и влажных тампонов. Для ингаляций используют раствор, приготовленный путем растворения 200 000 ЕД препарата в 5 мл дистиллированной воды. Ингаляцию проводят в течение 15—20 минут, 1—3 раза в день. Длительность курса лечения 7—10 дней. При необходимости курс лечения может быть повторен после 5—7-дневного перерыва. Для получения аэрозоля используют ингаляционные аппараты.

При лечении и профилактике кандидоза слизистых оболочек рта и глотки применяют растворы натриевой соли леворина в концентрации 20 000 ЕД/мл, приготовленные перед употреблением в виде полосканий 2—3 раза в день, 50—100 мл в течение 7—10 дней. Для лечения кандидозных поражений гениталий, при уретритах и циститах раствор натриевой соли леворина в концентрации 20 000 ЕД/мл используют в виде спринцеваний, инстилляций или смачивания тампонов по 50—150 мг 1—3 раза в день.

Противопоказанием к применению препарата является индивидуальная повышенная чувствительность. Осторожность следует соблюдать при ингаляционном методе введения антибиотика у больных с бронхиальной астмой.

При лечении натриевой солью леворина возможны побочные реакции в виде кашля, повышения температуры и др.

Ф о р м а в ы п у с к а. Препарат выпускают в виде порошка по 200 000 ЕД во флаконах из нейтрального стекла. Хранят в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 4°.

ТРИХОМИЦИН

Выделен в 1952 г. из мицелия и культуральной жидкости *Str. hashijoensis*.

Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{61}H_{84}O_{20}N_2 \cdot 2H_2O$.

Молекулярный вес 1165,3.

Относится к группе полиеновых антибиотиков. Является амфотерным гептаеном, состоящим из двух фракций (трихомицина А и В), отличающихся по своей противогрибковой активности (активность трихомицина А и В против *Candida* относятся как 1:4).

Трихомицин представляет собой желтый аморфный порошок, не плавящийся, но темнеющий при нагревании (температура разложения 155°). Хорошо растворим в воде, пропиленгликоле, бензиловом спирте, пиридине, водном слегка щелочном метаноле и этаноле. В сухом виде устойчив. Его растворы не теряют активность при 0° в течение 5 дней, при 40° — в течение 30 минут. Чувствителен к действию света, температуры и ультрафиолетового облучения.

Биологическая активность трихомицина выражается в единицах действия. За единицу действия принимают минимальное количество антибиотика, задерживающего рост дрожжеподобных грибов *Candida* (*Candida*-единица) или *Trichomonas* (*Trichomonas*-единица). Товарные препараты трихомицина содержат 6400—10 000 ЕД/мг.

Противогрибковое действие. Трихомицин обладает высокой активностью в отношении *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, чем и обусловлена практическая значимость препарата. В концентрациях 0,5—1,5 мкг/мл подавляет рост некоторых анаэробных микробов (*Clostridium welchii*, анаэробные стафилококки и стрептококки). Активен в отношении некоторых видов трипаносом, лейшманий и спирохет. *In vitro* действует фунгистатически, при повышении концентрации препарата можно добиться фунгицидного эффекта.

Оптимум действия трихомицина находится при рН 5,0. В щелочной среде, в присутствии сыворотки, солей металлов и некоторых составных частей питательной среды активность антибиотика снижается.

У некоторых видов *Candida in vitro* при многократных пересевах повышается устойчивость к трихомицину. У *Trichomonas vaginalis* резистентность к антибиотику не наблюдается. В клинике повышения устойчивости трихомонад и *Candida* в процессе лечения трихомицином не установлено.

Показания к применению и дозы. Трихомицин применяют при лечении заболеваний кожи, слизистых оболочек рта, желудочно-кишечного тракта, половых органов, вызываемых дрожжеподобными грибами *Candida*, а также при трихомонадной инфекции гениталий.

Препарат применяют внутрь в виде таблеток-драже и капсул, местно — в виде мази и глобулей.

При приеме внутрь трихомицин плохо всасывается, в связи с чем действие антибиотика ограничено местной инфекцией слизистой оболочки рта и желудочно-кишечного тракта. Суточная доза для взрослых 300 000 ЕД, разовая — 50 000 ЕД. Таблетки трихомицина принимают 2—3 раза в день с интервалом 8—12 часов. Продолжительность лечения 12—14 дней.

Местно трихомицин используют в виде мази и глобулей. При поверхностных поражениях кожи, вызываемых *Candida*, трихомици-

новую мазь на очаг поражения наносят тонким слоем в течение 14—20 дней.

Глобули, содержащие 50 000 ЕД, применяют для вагинальных аппликаций 1—2 раза в день; продолжительность лечения 12—14 дней. Трихомицины при приеме внутрь и местно нетоксичны, хорошо переносятся больными. Побочные реакции (в виде тошноты и контактных дерматитов) наблюдаются редко. Противопоказаний к применению антибиотика не установлено.

АМФОТЕРИЦИН В

Амфотерицин В образуется *Str. nodosus*. Выделен в 1955 г.

В культуральной жидкости продуцента наряду с амфотерицином В присутствует второй антибиотик — амфотерицин А, отличающийся от первого по некоторым физико-химическим и биологическим свойствам. Выпускаемые для медицинской практики препараты амфотерицина содержат 92% амфотерицина В; амфотерицин А в них практически отсутствует.

Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{46}H_{73}O_{20}N$.

Молекулярный вес 960,1.

Амфотерицин В относится к полиеновым антибиотикам, является амфотерным гептаеном, содержащим подобно нистатину микозамин.

Представляет собой желтый порошок, плохо растворимый в воде. При рН 6,0—7,0 в воде не растворим, при рН 2,0 и 11,0 растворимость составляет 100 мкг/мл.

Для парентерального введения выпускают комплекс амфотерицина В с натриевой солью дезоксихолевой кислоты, растворимость которого в воде значительно лучше.

Амфотерицин В растворим в органических растворителях: в подкисленном диметилформамиде — 60—80 мг/мл, в диметилсульфоксиде — 30—40 мг/мл, в пропиленгликоле — 1—2 мг/мл, а также в слабощелочном или кислом метаноле (2—5 мг/мл). В сухом виде сохраняет активность в течение 6 месяцев. Растворы амфотерицина В при рН 6,0—7,0 и температуре 4° стабильны в течение 3 месяцев. Растворы комплекса амфотерицина В с натриевой солью дезоксихолевой кислоты в концентрации 0,1—5 мг/мл сохраняют активность при температуре 4° в течение 5 дней, при температуре 25° — в течение 24 часов.

За единицу действия амфотерицина В принята специфическая активность 1 мкг препарата 100% чистоты. Активность товарных препаратов — не менее 750 мкг/мг.

Противогрибковое действие. Амфотерицин В в сравнительно небольших концентрациях (0,2—0,9 мкг/мл) действует на многочисленные патогенные грибы — возбудители болезней человека, животных и растений. В концентрации 0,04—0,2 мкг/мл активен в отношении *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, на которые не действуют другие противогрибковые антибиотики даже в значительно больших дозах. Фитопатогенные грибы подавляются амфотерицином В в концентрациях (1—1,5 мкг/мл), не оказывающих токсического действия на растения. К действию антибиотика устойчивы все бактерии и вирусы и почти все простейшие (табл. 88).

Амфотерицин В *in vitro* действует фунгистатически (при рН 4,1).

Устойчивость к антибиотику развивается медленно. Наблюдается

Спектр противогрибкового действия амфотерицина В

Микроорганизм	МПК, мкг/мл
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,6—2,5
<i>Blastomyces brasiliensis</i>	0,2—3,7
<i>Candida albicans</i>	0,5—3,7
» <i>paracrusei</i>	1,6
» <i>parapsilosis</i>	>40
» <i>pseudotropicalis</i>	14
» <i>tropicalis</i>	>40
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0,03—0,6
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0,9
<i>Fusarium bulbigenum</i>	>40
<i>Histoplasma capsulatum</i>	0,04—0,9
<i>Microsporon audouini</i>	1,9
» <i>canis</i>	30
» <i>gypseum</i>	>40
<i>Monosporium apiospermum</i>	>40
<i>Nocardia asteroides</i>	>40
» <i>brasiliensis</i>	>40
» <i>madurae</i>	>40
» <i>mexicana</i>	>40
<i>Rhodotorula glutinis</i>	2,7
» <i>mucilagenosa</i>	2,4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5,5
<i>Sporotrichum schenckii</i>	0,14
<i>Trichophyton gallinae</i>	>40
» <i>magnini</i>	4,9
» <i>mentagraphytes</i>	14
» <i>rubrum</i>	30
» <i>tonsurans</i>	>40

перекрестная устойчивость с нистатином, кандицидином и эндомицином. Оптимум действия амфотерицина В проявляется при pH 5,5—7,0. Активность антибиотика снижается в присутствии цистеина, ионов магния и кальция.

В с а с ы в а н и е, р а с п р е д е л е н и е и в ы в е д е н и е. При пероральном применении амфотерицина В плохо всасывается. Даже при больших дозах (3—7 г) уровень его в сыворотке не превышает 0,3—1,9 мкг/мл. Чтобы достичь концентраций, наблюдаемых при внутривенном введении 1 мг/кг амфотерицина В, внутрь приходится ввести в 100 раз большую дозу препарата. При внутривенном введении 0,7—1 мг/кг амфотерицина В концентрация в крови достигает 2—3 мкг/мл. Уровень антибиотика в крови снижается медленно, составляя через 20 часов после введения почти 50% от максимального уровня (0,5—1 мкг/мл). Амфотерицин в норме при внутривенном введении почти не проникает через гемато-энцефалический барьер, в спинномозговой жидкости обнаруживается в минимальных количествах (0,01—0,07 мкг/мл). При менингитах вследствие повышения

проницаемости мозговых оболочек уровень антибиотика в ликворе повышается до 0,1—0,5 мкг/мл. Амфотерицин В выводится очень медленно почками; 5% введенной дозы выделяется в течение первых 24 часов. За 7 дней выделяется 20—40% однократно введенного количества. Концентрация антибиотика в моче не превышает 1—5 мкг/мл.

Показания к применению и дозы. Амфотерицин В является единственным фунгистатиком, эффективным при генерализованных микозах. Антибиотик применяют при лечении некоторых грибковых заболеваний, не поддающихся лечению другими противогрибковыми средствами (гистоплазмоз, бластомикоз, криптококкоз, кандидосепсис и др.). Несмотря на высокую токсичность и опасность побочного действия, амфотерицин В в этих случаях является средством выбора.

Препарат применяют преимущественно внутривенно. Для внутривенного введения растворяют амфотерицин В в 5% растворе глюкозы из расчета 0,1 мг/мл. Растворы готовят ex tempore. Антибиотик вводят медленно, капельным методом в течение 4—6 часов, с интервалом между введениями не менее 24 часов. Быстрое внутривенное вливание амфотерицина В может привести к тяжелым поражениям печени. Суточная доза для взрослого составляет 1 мг/кг, максимальная—1,5 мг/кг. Лечение не следует начинать с введения полной суточной дозы препарата. Рекомендуют в 1-й день вводить антибиотик из расчета 0,33 мг/кг, на 2-й—0,66 мг/кг и лишь на 3-й (в зависимости от индивидуальной переносимости)—1 мг/кг. Средняя продолжительность лечения не превышает 7 дней из-за опасности кумуляции и развития токсических реакций при длительном лечении. В связи с склонностью к рецидивам лечение генерализованных микозов проводят курсами (4—6). Повторные курсы после интервала 10—14 дней начинают вновь с введения минимальной дозы препарата. Амфотерицин В вводят также внутривенно (до 3 мг), в полость суставов (до 25 мг каждые 48 часов), местно при абсцессах, остеомиелите. При поражениях дыхательных путей амфотерицин В применяют в виде аэрозоля (5 мг/кг каждые 6 часов). В связи с плохой всасываемостью вводить антибиотик внутрь и внутримышечно нецелесообразно.

Побочное действие. Антибиотик токсичен, обладает кумулятивными свойствами. Побочные реакции в виде головных болей, тошноты, рвоты, судорог, загрудинных болей могут наблюдаться даже при использовании обычных терапевтических доз амфотерицина В. Значительную опасность представляет нефротоксическое действие препарата. Почти регулярно после 2—3 недель лечения наблюдается повышение концентрации в крови остаточного азота (40—50 мг%), цилиндрурия, гематурия. Чаще всего эти явления носят обратимый характер и не требуют специального лечения. Дальнейшее повышение уровня остаточного азота в крови представляет серьезную опасность.

Лечение амфотерицином В может сопровождаться анемией, гипокальциемией, коликообразными болями в кишечнике, диареей и геморрагическими гастроэнтеритами. Нейротоксические реакции (парезы, тремор и судороги) наблюдаются только при интратекальном введении антибиотика.

В связи с высокой токсичностью назначать амфотерицин В следует только по строгим показаниям, в тех случаях, когда применение других фунгистатиков является безрезультатным. Лечение сле-

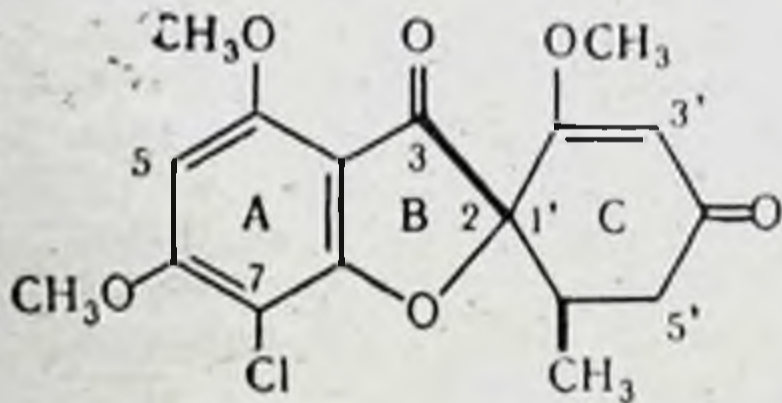
дует проводить под постоянным контролем функции почек, состава крови и уровня калия в крови. При появлении осложнений со стороны почек дозу амфотерицина В уменьшают на 20—30%, а в случае нарастания почечной недостаточности лечение прекращают и возобновляют лишь при полной нормализации функции почек через 7—14 дней.

ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Синонимы: Griseofulvin, "Curling"-Factor, Fulcin, Fulvicin, Grifulvin, Grisovin, Grisovina, Sporostatin.

Выделен в 1938 г. из *Penicillium griseofulvum*. Способностью к образованию этого антибиотика обладают также *Penicillium ratulum*, *P. raistrickii*, *P. janczewskii* и др.

Гризеофульвин был использован вначале при грибковых болезнях растений, и лишь с 1958 г. его стали применять при грибковых заболеваниях человека.



Физико-химические свойства

Суммарная формула $C_{17}H_{17}O_6Cl$.

Молекулярный вес 352,77.

Белый или белый со слабо желтым оттенком мелкокристаллический порошок, горьковатого вкуса. Термоустойчив, плавится без разложения при температуре 222° . Плохо растворим в воде (10 мкг/мл), мало растворим в спирте, ацетоне, бутилацетате. Хорошо растворим в диметилформамиде и дихлорметане.

Стабилен в сухом виде; растворы гризеофульвина при pH 3,0—8,8 длительно сохраняют активность.

Хранят антибиотик в сухом помещении при комнатной температуре.

Противогрибковое действие. Гризеофульвин активен в отношении следующих видов грибов: всех видов трихофитонов (*Tr. mentagraphytes*, *Tr. rubrum*, *Tr. gallinae*, *Tr. concentricum*, *Tr. violaceum*, *Tr. tonsurans*, *Tr. quinckeanum*, *Tr. ferrugineum*, *Tr. equinum*, *Tr. verrucosum*, *Tr. megninii*), а также *Microsporon audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*, *M. distortum*, *Epidermophyton floccosum*.

В зависимости от метода исследования фунгистатическая концентрация антибиотика для большинства видов грибов колеблется в пределах 0,2—1,0—1,5 мкг/мл. Устойчивы к действию гризеофульвина дрожжеподобные грибы *Candida*, актиномицеты, а также большинство патогенных для человека грибов, вызывающих генерализованные микозы (*Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus* и др.). Гризеофульвин действует только фунгистатически. *In vitro* в зависимости от вида гриба удается достигнуть повышения устойчивости к антибиотику. Повышение резистентности в клинике в процессе лечения гризеофульвином практически не наблюдается. Перекрестной

устойчивости с другими противогрибковыми антибиотиками не установлено.

Активность гризеофульвина снижается в присутствии пуррина и его производных, пиримидина, ткани печени и сыворотки крови.

Механизм действия антибиотика полностью не раскрыт. Вызываемые гризеофульвином характерные морфологические изменения (скручивание, усиленное ветвление и искривление гифов), по-видимому, обусловлены нарушением синтеза клеточной стенки. В соответствии с современными представлениями противогрибковое действие препарата связано с образованием прочных комплексов с РНК и подавлением белкового синтеза в клетках чувствительных к антибиотику дерматофитов.

Всасывание, распределение и выведение. При приеме внутрь антибиотик хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 4—5 часов после введения. Уровень его снижается довольно медленно. Через 20 часов после приема в крови обнаруживается около 50% от максимального значения.

Антибиотик лучше всасывается при введении его в дозе 0,25 г 4 раза в день, чем при однократном приеме 1 г. При увеличении суточной дозы до 3 г существенного повышения уровня гризеофульвина в крови не наблюдается (табл. 89). Установлена зависимость между степенью всасываемости препарата и диетой больного. Всасываемость повышается при диете, богатой жирами.

Т а б л и ц а 89

Концентрация гризеофульвина в сыворотке крови при приеме внутрь

Доза, г		Концентрация в крови (мкг/мл) через 4 часа после введения
при однократном введении	при многократном введении	
0,25		0,3—0,5
		0,7—1,0
0,5	0,25×2	1,0—1,5
	0,25×4	0,5—0,8
1,0	0,5×2	0,6—1,0
		0,6—1,0
3,0		1,7

Гризеофульвин избирательно откладывается в роговом слое эпидермиса, матрице ногтей, прикорневой зоне волос, защищая вновь образующийся кератин от поражения грибами. В нижних частях рогового слоя антибиотик обнаруживается в достаточной концентрации уже после 3 дней лечения, в средних — через 10—15 дней, а в верхнем слое лишь через 33—56 дней, что и определяет продолжительность терапии. Гризеофульвин выделяется с мочой и калом. Количество антибиотика, выделяющегося с калом, неизвестно (у экспериментальных животных 16% введенной дозы). С мочой выводится в биологически активной форме в течение 24 часов около 1% принятого внутрь количества. Концентрация антибиотика в моче

при этом не превышает 1—2 мкг/мл. Почти 6,5—27,5% препарата выделяется с мочой в виде его продуктов обмена (6-диметилгризеофульвин).

Показания к применению и дозы. Показанием к применению гризеофульвина являются следующие заболевания кожи, волос и ногтей: фавус волосистой части головы и гладкой кожи; трихофития волосистой части головы и гладкой кожи, в том числе хронические формы этого заболевания; микроспория волосистой части головы и гладкой кожи; эпидермофития гладкой кожи, вызванная красным эпидермофитом (трихофитом); онихомикозы, вызываемые ахорионом, трихофитами и красным эпидермофитом; трихофития и фавус лимфатических узлов и костей.

Антибиотик неэффективен при актиномикозах, бластомикозах, кандидозах, хромобластомикозах, кокцидиомикозах, гистоплазмозе и других грибковых заболеваниях, характеризующихся генерализованным течением, а также питириазисе и эритразме.

Гризеофульвин применяют только внутрь (разовая доза 250 мг) в таблетках или порошках. Антибиотик целесообразно вводить 4 раза в сутки с интервалом 6 часов.

При обширном распространении очагов поражения дозу для взрослых можно увеличить до 2 г в сутки. Детям до 10 лет препарат назначают из расчета 10 мг на 1 кг веса, старше 10 лет — в тех же дозах, что и у взрослых. Продолжительность лечения зависит от времени накопления достаточных концентраций гризеофульвина в очаге, локализации инфекции и срока, в течение которого происходит полная регенерация пораженного участка (в среднем 1—8 месяцев). Продолжительность лечения микозов волосистой части головы составляет 1—3 месяца, онихомикозов — 3—8 месяцев. В течение первых 3 недель антибиотик рекомендуют принимать ежедневно, а затем через 1 или 2 дня.

При лечении гризеофульвином больных с микозами волосистой части головы рентгеноэпиляция не требуется, достаточно подстригать волосы в начале лечения и еженедельно в процессе лечения.

При онихомикозах целесообразно сочетать лечение гризеофульвином с удалением ногтевых пластинок хирургическим методом или с помощью кератолитических средств.

Лечение продолжают до исчезновения клинических проявлений заболевания. Отсутствие грибков-возбудителей в волосах и чешуйках кожи подтверждается трехкратным лабораторным исследованием.

Форма выпуска. Таблетки по 250 мг или в порошке.

Гризеофульвин-форте (Griseofulvin-forte) является высокодисперсным порошком, обладает по сравнению с обычным мелкокристаллическим гризеофульвином более высокой активностью и применяется в меньших дозах.

Показания к применению те же, что и для гризеофульвина. Назначают гризеофульвин-форте внутрь: взрослым по 0,15 г (1 порошок или 1 таблетка) 4 раза в день, детям до 10 лет в дозе 0,075—0,15 г 2—3 раза в день. Принимают препарат во время еды ежедневно в течение 2—3 недель до отсутствия грибков при микроскопическом исследовании, а затем через день в течение 2—3 недель.

При онихомикозах гризеофульвин-форте принимают в течение 3—4 недель ежедневно, затем через день до исчезновения грибков и далее еще 3—4 недели.

Выпускают в порошках и таблетках по 0,15 г.

Побочное действие. В терапевтических дозах гризеофульвин переносится хорошо. Однако у некоторых больных уже в первую неделю лечения появляются головные боли, головокружение. При применении больших доз антибиотика к этим симптомам может присоединиться бессонница, чувство усталости, нарушение ориентации. Довольно часто побочное действие антибиотика проявляется в снижении аппетита, чувстве тяжести в желудке, тошноте, легкой диарее. Аллергические реакции (макуло-папулезная или уртикарная сыпь, фотосенсибилизация), наблюдающиеся иногда при лечении гризеофульвином, могут быть показателем повышенной чувствительности как к антибиотiku, так и к возбудителю заболевания.

Как правило, побочные реакции протекают легко и не требуют прекращения лечения. При их появлении рекомендуют снизить суточную дозу препарата до 500 мг взрослым и соответственно в 2 раза детям.

В связи с возможностью развития лейкопении лечение должно проходить под контролем состава крови. Осторожность следует соблюдать у больных с заболеваниями печени и почек. Препарат противопоказан в период беременности и у грудных детей.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Сюда входит группа веществ, характеризующихся выраженным цитотоксическим действием на опухолевые и быстро пролиферирующие нормальные клетки организма, по механизму действия относящиеся к ингибиторам синтеза нуклеиновых кислот или белка.

По химическому строению противоопухолевые антибиотики распределяются в следующие группы:

- актиномицины (дактиномицин, кактиномицин и др.);
- митозаны (митомицин С и др.);
- группа ауреоловой кислоты (оливомицин, хромомицин, митрамицин);
- антрациклины (даунорубин, рубомицин);
- группа стрептонигрина (брунеомицин, руфахромомицин);
- высокомолекулярные соединения белковой природы (блеомицин и др.).

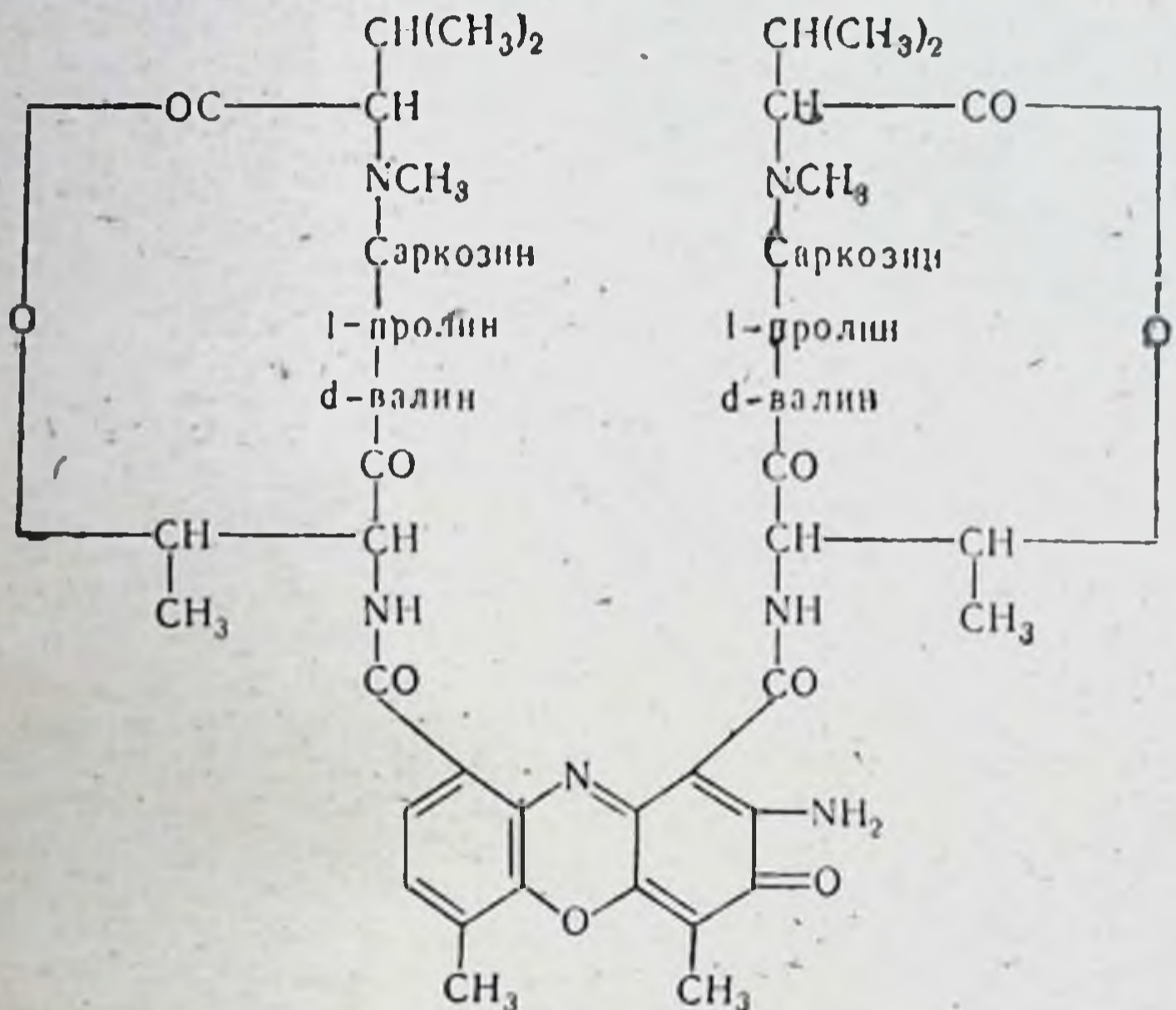
АКТИНОМИЦИНЫ

К группе актиномицинов относится более 20 антибиотиков, представляющих собой смеси компонентов полипептидного характера, связанных общим хромофором хиноидной природы. Различия отдельных представителей группы определяются характером и последовательностью аминокислот, входящих в состав пептидов. Актиномицины обладают выраженной антимикробной активностью, подавляя в концентрациях 0,1 мкг/мл рост грамположительных и 1—>10 мкг/мл — грамотрицательных микроорганизмов. Однако их использование в качестве антибактериальных агентов препятствует высокая токсичность.

Среди актиномицинов в химиотерапии опухолей наибольшее применение нашли актиномицин С (кактиномицин, саназин) и дактиномицин.

Дактиномицин

Синонимы: Dactinomycin, actinomycin D, cosmegen, актиномицин D. Образуется при ферментации *Str. parvullus* и др.



Суммарная формула $C_{60}H_{76}O_{15}N_{12} \cdot 3H_2O$.

Состоит из одного компонента D, обозначаемого также C₁, AIV BIV, I, X₁. Имеет вид оранжево-красных кристаллов, хорошо растворим в хлороформе и ацетоне, хуже в эфире, метаноле, этаноле и воде. В водных растворах быстро инактивируется.

Механизм действия. Биологическая активность дактиномицина высокоизбирательна и специфична. В ее основе лежит подавление ДНК-зависимого синтеза РНК. Этот процесс обусловлен образованием комплекса между антибиотиком и гуанинсодержащими участками спиральной ДНК и сопровождается изменениями ее физических свойств: повышением вязкости растворов, стабильности спирали ДНК и др. В настоящее время установлено, что ингибирующее действие дактиномицина на РНК связано с подавлением РНК-полимеразы путем блокирования поверхностей матрицы, участвующих в проявлении активности фермента. Для активности дактиномицина необходимо сохранение в его молекуле определенных функциональных групп (полипептидные цепи, лактоны, невосстановленная система хиноидного кольца), которые поддерживают конформационную стабильность антибиотика и определяют его ориентацию по отношению к гуанину ДНК.

Показания и методы применения. Дактиномицин используется при лечении следующих форм опухолей: опухоли Вилмса (аденосаркома) и ее метастазов в легкие, регионарные лимфатические узлы, остеогенной саркомы, лимфосаркомы, меланомы и др.

При сочетанном применении дактиномицина с другими цитостатиками или рентгенотерапией противоопухолевый эффект антибиотика усиливается.

Дактиномицин применяют внутривенно и методом изолированной перфузии.

Внутривенное введение. Суточная доза для взрослого составляет 500 мкг. Курс лечения длится не менее 5 дней. Суточная доза для детей 0,015 мг (15 мкг) на 1 кг веса не менее 5 дней или из расчета 2,4 мг на 1 м² поверхности тела в течение 1 недели. Повторный курс лечения можно проводить по истечении 2 недель при исчезновении признаков токсичности. При внутривенном введении к содержимому флакона (500 мкг дактиномицина) добавляют не менее 1 мл стерильной дистиллированной воды для инъекций. В связи с сильным раздражающим действием на мягкие ткани пользуются «методом двух игл». Одной стерильной иглой разводят препарат во флаконе и набирают раствор в шприц, другой иглой препарат вводят в вену.

Метод изолированной перфузии. Для введения в область нижних конечностей или таза рекомендуют дозу 0,05 мг (50 мкг) на 1 кг веса тела, в область верхних конечностей — 0,035 мг (35 мкг) на 1 кг веса тела. Дозы дактиномицина при внутривенном введении и перфузионном методе введения изменяют в зависимости от переносимости больными, размеров и локализации опухоли, а также применения других видов лечения. В случае предшествующего лечения другими цитостатиками или курса рентгенотерапии дозы дактиномицина снижают.

Побочные явления. Токсические реакции при лечении дактиномицином возникают в большом проценте случаев и нередко носят тяжелый характер. К основным проявлениям побочного действия антибиотика относятся: угнетение кроветворения (падение лейкоцитов до 2000—1000 в 1 мм³), агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулопения, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли в желудке, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта); общее недомогание; кожные реакции — кожные высыпания, воспаление волосных фолликулов, эритема или повышенная пигментация ранее облученной кожи.

Имеются сообщения о нарушениях функции почек, печени при лечении дактиномицином, однако четких доказательств причинной связи этих осложнений с применением антибиотика нет.

Для своевременного предупреждения серьезных последствий побочного действия дактиномицина лечение антибиотиком следует проводить под постоянным гематологическим контролем (анализ крови на содержание лейкоцитов — ежедневно, тромбоцитов — один раз в 3 дня), а также контролем функции почек и печени. При значительном снижении лейкоцитов и тромбоцитов лечение дактиномицином прекращают и возобновляют лишь при восстановлении их числа.

Форма выпуска. Дактиномицин выпускают в стерильных флаконах, содержащих 0,5 мг (500 мкг) антибиотика и 20 мг маннита (наполнителя). Хранить флаконы с дактиномицином следует в сухом темном месте, при температуре не выше 10°, по списку А.

Два других выпускаемых в СССР антибиотика группы актиномицинов — хризомаллин и аурантин — являются многокомпонентными препаратами.

Хризомаллин, образуемый *Str. chrysomallus*, состоит из трех компонентов — C_3 , C_2 , $C_1(D)$, на долю каждого из которых приходится 50, 30 и 20%.

Аурантин, образуемый *Str. auranticus*, состоит из компонентов C_3 , C_2 , $C_1(D)$, Au_4 .

Показания к применению аурантина несколько отличаются от таковых для дактиномицина. Антибиотик применяют при лечении лимфогранулематоза, хронического лимфолейкоза, миелолейкоза, а также рака прямой кишки.

Хризомаллин объединяет терапевтические возможности актиномицина С (кактиномицина) и дактиномицина и применяется как в качестве самостоятельного химиотерапевтического средства, так и в сочетании с алкилирующими веществами и антиметаболитами. Показания к применению те же, что и для дактиномицина.

ГРУППА АУРЕОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Входящие в ее состав оливомицин, хромомицин, митрамицин, абуррамицин и др. составляют единую группу структурнородственных гликозидов общего типа. Относятся к липофильным веществам кислого характера, не содержат галондов, азота и серы. Молекулярный вес от 800 до 1300. Имеют характерные области поглощения в УФ-спектре с тремя максимумами (225—230, 275—280, 410—430 мкм), близкий ИК-спектр и элементарный состав. Обладают антимикробным действием, подавляя рост грамположительных микроорганизмов, некоторых почвенных споровых микробов и сарцин.

Из антибиотиков этой группы в СССР выпускают оливомицин.

Оливомицин

Антибиотик, образуемый при ферментации *Str. olivoreticuli*.

Кристаллизуется в виде тонких игл желтого цвета с температурой плавления 158—161°.

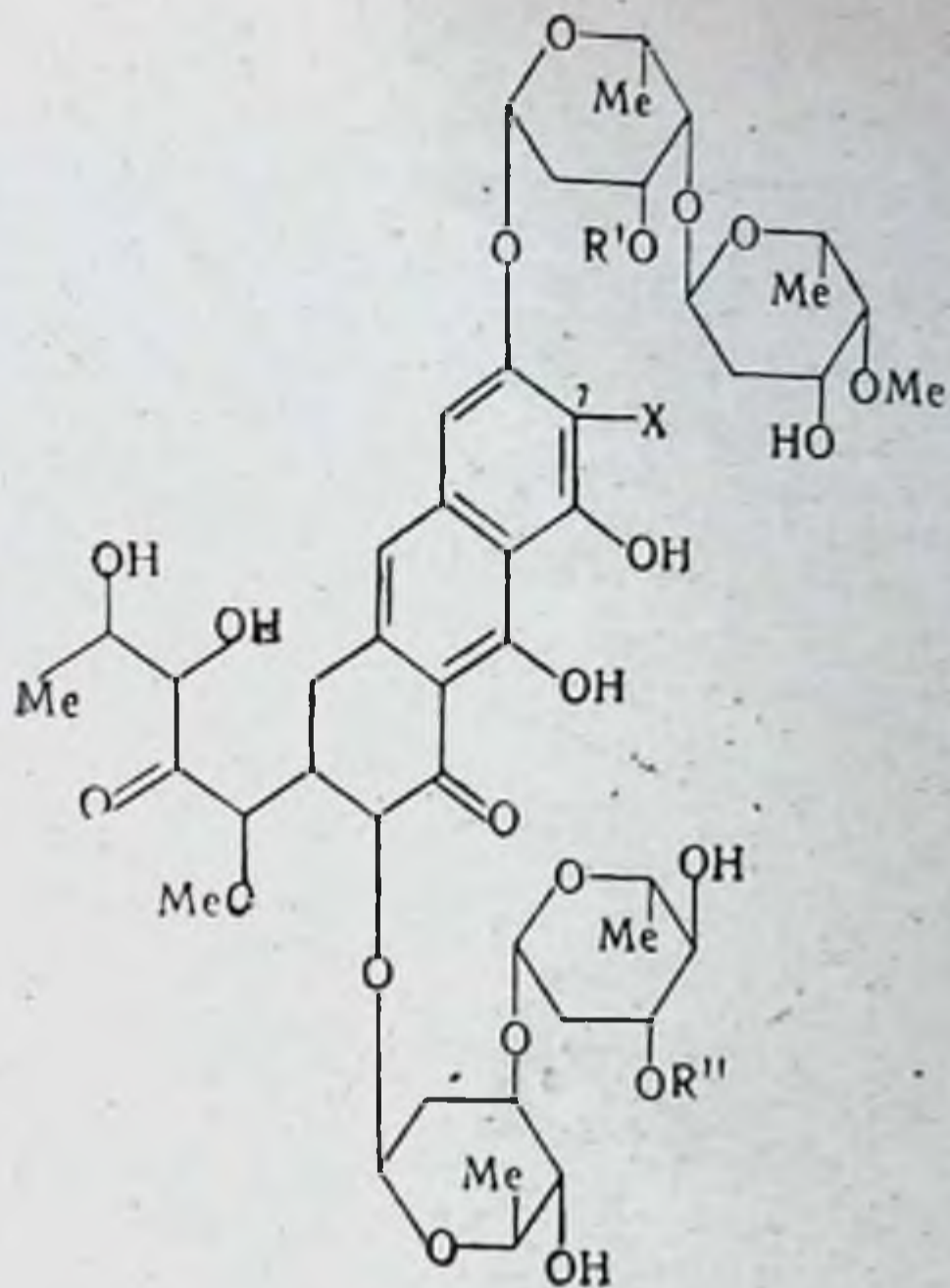
Суммарная формула $C_{61-65}H_{90-98}O_{27-29}$.

В медицинской практике используют натриевую соль оливомицина, обладающую той же биологической активностью, что и исходный препарат. Лиофильно высушенная натриевая соль оливомицина представляет собой пористую массу зеленого цвета. Хорошо растворима в воде, спиртах, ацетоне, этил- и бутилацетате, слабо растворима в хлороформе и эфире.

Оливомицин является наименее токсичным препаратом из антибиотиков данной группы.

Экспериментально установлено, что противоопухолевая активность оливомицина прямо пропорциональна его токсичности. В связи с этим активность антибиотика измеряется в единицах фармакологического действия. Количество микрограммов натриевой соли оливомицина на 1 кг веса животного, убивающее 50% белых мышей, приравнивают к 10 000 ЕД.

Механизм действия антибиотиков группы ауреоловой кислоты связан с избирательным подавлением ДНК-зависимого синтеза РНК. Эти антибиотики действуют подобно дактиномицину, подавляя синтез РНК на матрице ДНК, однако менее активны (активность митрамицина составляет 0,1 активности дактиномицина). Не-



смотря на общий для всей группы характер механизма действия, существуют некоторые особенности для входящих в ее состав препаратов, что определяет различия, выявляемые при их клиническом изучении.

Показания и методы применения. Оливомидин рекомендуют для лечения больных с различными формами злокачественных новообразований. При его применении наблюдается уменьшение метастатических опухолей, улучшение общего состояния больных.

Оливомидин применяют при лечении меланом кожи с метастазами в лимфатические узлы, ретикулосаркомах, брюшной форме лимфогранулематоза, раке легких с метастазами в лимфатические узлы средостения.

Отсутствие угнетающего действия на кроветворение обуславливает возможность применения оливомидина в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (в сочетании с допаном при лимфогранулематозе, сарколизинном при метастазах саркомы в легкие и т. д.), а также как средство, дополняющее предшествующее лечение при развитии лейкопении (например, после рентгенотерапии, применения алкилирующих средств).

Оливомидин вводят внутривенно. При подкожном и внутримышечном введении образуются инфильтраты. Из желудочно-кишечного тракта оливомидин всасывается плохо. Содержимое флакона растворяют в 8—10 мл физиологического раствора. Первая доза составляет 10 мг, последующие — 20 мг. Препарат вводят внутривенно медленно, в течение 2—3 минут. Интервал между введениями составляет 48 часов. На курс лечения (10—20 введений) больной получает 200—400 мг препарата. Повторный курс при хорошей пе-

реносимости препарата и благоприятных результатах повторяют через 3—4 недели.

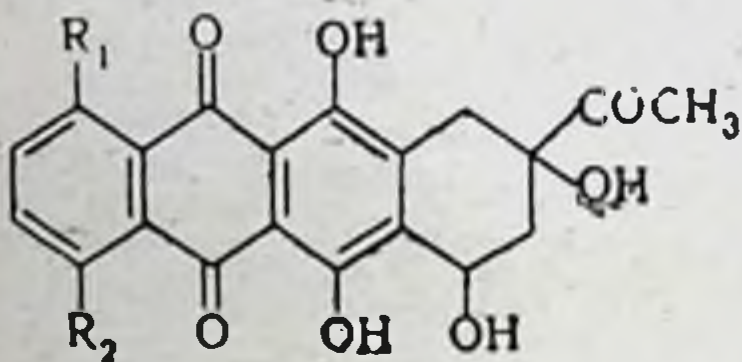
Побочные явления. При передозировке препарата наблюдаются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, потери аппетита. В процессе лечения оливомицином необходимо следить за состоянием сердечно-сосудистой системы.

Противопоказаниями к применению служат терминальные стадии болезни, резкое истощение, органические и тяжелые функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

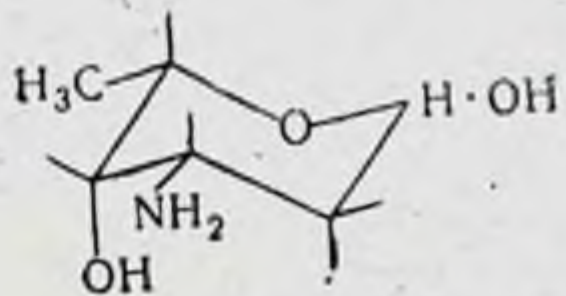
Форма выпуска. Препарат выпускают в стерильных флаконах с содержанием 10—20 мг (10 000—20 000 ЕД). Хранят оливомицин в защищенном от света месте при температуре не выше 6°.

ГРУППА АНТРАЦИКЛИНОВ

Включает ряд препаратов [даунорубицин (дауномицин, рубидомицин), рутилантин и др.]. В химическом отношении — это гликозиды, хромофорной группой которых являются не растворимые в во-



Дауномицинон



Даунозамин

де антрациклиноны. В СССР из препаратов данной группы выпускают антибиотик рубомицин.

Рубомицин

Образуется при ферментации *Act. coeruleogubidus*, состоит из 4 компонентов, из которых наибольшей биологической активностью обладают компоненты В и С. Рубомицин С идентичен дауномицину, в 200 раз менее токсичен, чем рубомицин В. В медицинской практике применяется в виде рубомицина хлоргидрата.

Суммарная формула препарата $C_{27}H_{29}O_{10}N \cdot HCl$.

Молекулярный вес 563.

Препарат представляет собой кристаллический порошок или пористую массу красного цвета, без запаха. Хорошо растворим в воде, метиловом и этиловом спирте, диметилформамиде. Плохо растворим в хлороформе, ацетоне, бензоле, серном эфире.

Активность препарата оценивается в единицах действия. 1 мкг химически чистого кристаллического рубомицина гидрохлорида соответствует 1 ЕД. Товарный препарат должен содержать не менее 900 мкг/мг (900 ЕД/мг) в пересчете на сухое вещество.

Механизм действия антибиотиков этой группы окончательно не расшифрован, однако известно, что он связан с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. С помощью меченых предшественников установлено подавляющее действие антибиотика на синтез РНК. Ингибция ДНК осуществляется в более поздние сроки и при использовании больших доз препарата. Подобно дактиномицину, антрацик-

линовые антибиотики образуют комплексы с ДНК, отличаясь от него локализацией связей.

Показания и методы применения. Рубомицин рекомендуют применять при следующих формах злокачественных новообразований: хорноэпителиоме матки, остром лейкозе, ретикулосаркоме. При отсутствии эффекта от других видов терапии рубомицин назначают также при нейробластоме, опухолях мозга, опухоли Вилмса у детей. Возможно сочетание рубомицина с другими цитостатиками (циклофосфан, 6-меркаптопурин, метатрексат) и лучевой терапией.

Препарат вводят внутривенно. Содержимое флакона перед употреблением растворяют в 10 мл физиологического раствора. При подкожном и внутримышечном введении возможно образование болезненных инфильтратов и некрозов.

Суточная доза рубомицина для взрослых 0,8 мг/кг в течение 5 дней. При хорошей переносимости препарата после 7—10-дневного перерыва проводят повторный курс лечения продолжительностью в 3—5 дней при суточной дозе 0,5—1 мг/кг (величина дозы регулируется переносимостью препарата). При отсутствии токсических явлений и выраженном эффекте лечение продолжают с такими же интервалами и теми же дозами.

Лечение рубомицином у детей проводят в один или несколько циклов. Первый цикл состоит из ежедневного введения антибиотика в дозе 1 мг/кг в течение 5 дней. Повторный курс лечения проводят через 7—10 дней при отсутствии симптомов угнетения кроветворения. Во время второго цикла антибиотик вводят через день в течение 10 суток. При хорошей переносимости препарата его доза может быть увеличена до 1,5 мг/кг веса.

Последующие циклы (третий — пятый) проводят при положительных результатах и отсутствии токсических реакций по той же схеме и в тех же дозах, что и при втором цикле лечения.

Побочные явления. Наиболее часто побочное действие рубомицина проявляется угнетением кроветворения (лейкопения, реже тромбоцитопения), нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), общим недомоганием, головными болями, повышением температуры. Довольно частым осложнением являются кардиоваскулярные расстройства различной степени тяжести: аритмия, тахикардия, тромбозы, в редких случаях — сосудистый коллапс, инфаркт миокарда.

Для предупреждения и своевременного выявления возможных осложнений лечение рубомицином проводят под постоянным гематологическим контролем. Следует учитывать, что снижение показателей крови может наблюдаться и спустя 8—10 дней после окончания.

При выраженных диспепсических явлениях (упорная рвота, тошнота, анорексия) разовую дозу рубомицина снижают, а интервал между введениями увеличивают на 24 часа. Перед введением рубомицина рекомендуют прием внутрь димедрола (0,02 г), а после введения — аминазина (0,025 г). Противопоказанием к назначению препарата являются резкое истощение и терминальные стадии заболевания, выраженная лейкопения и тромбоцитопения — меньше 3500 и 150 000 в 1 мм³ соответственно. При угнетении кроветворения, обусловленном предшествующим лечением, рубомицин назначают не раньше чем через 2 недели после восстановления показателей крови.

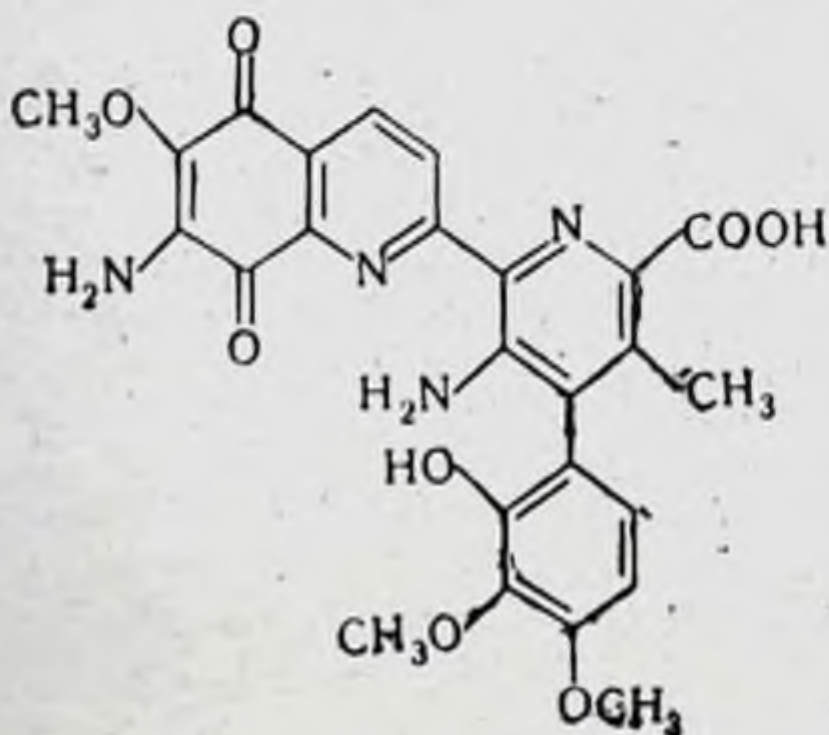
Ф о р м а в ы п у с к а. Рубомицин выпускают в стерильных флаконах по 20 и 40 мг. Хранят препарат в сухом темном месте по списку А.

ГРУППА СТРЕПТОНИГРИНА

Включает гетероциклические антибиотики, близкие по структуре к митомицину С (стрептонигрины, брунеомицины, руфохромомицины). Из препаратов данной группы в СССР выпускают брунеомицины.

Брунеомицин

Образуется при ферментации *Act. albus var. bruneomycini*.
Суммарная формула $C_{25}H_{22}O_8N_4$.



Идентичен стрептонигрину. Представляет собой порошок коричневого цвета, растворим в воде и физиологическом растворе при нейтральных и щелочных значениях pH.

Механизм действия. Является ингибитором синтеза ДНК. При действии брунеомицина наблюдаются прекращение синтеза и интенсивный распад ДНК, не связанный с блокированием ее предшественников или подавлением активности ДНК-полимеразы. В концентрациях, вызывающих распад ДНК, синтез РНК и белка не нарушается.

Показания и методы применения. Брунеомицин обладает лимфотропным действием, вызывает трофические изменения в лимфаденоидной ткани селезенки и лимфатических узлах. Его назначают при лечении лимфогранулематоза, ретикулезов, полицитемии, острого и хронического миелоидного и лимфатического лейкозов, опухоли Вилмса, нейтробластомы и др.

Брунеомицин применяют внутривенно и внутрь.

Внутривенное введение. Разовая доза для взрослых до 0,4 мг (400 мкг). Антибиотик вводят каждые 72 часа. Курсовая доза 3—4 мг (3000—4000 мкг). Разовая доза брунеомицина для детей 5—7 мкг/кг. Препарат вводят 2 раза в неделю. Содержимое флакона растворяют в 5—10 мл физиологического раствора и вводят медленно. При введении внутрь средняя суточная доза для взрослых 0,4—0,6 мг (400—600 мкг). Суточную дозу дают в 2—3 приема. Средняя курсовая доза составляет 8—12 мг (8000—12000 мкг). Детям препарат назначают из расчета 5—10 мкг на 1 кг веса в сутки.

Дозировку препарата и продолжительность курса лечения как при внутривенном введении, так и при назначении внутрь подбирают

индивидуально в зависимости от состояния больного и переносимости антибиотика.

Побочные явления. Наиболее частым осложнением, развивающимся при лечении брунеомицином, является развитие тяжелого гипопластического или даже апластического состояния кроветворения с выраженной лейкопенией, тромбоцитопенией и геморрагическим диатезом. Возможны расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, боли в желудке, стоматит), выпадение волос.

Лечение брунеомицином проводят под строгим гематологическим контролем. При снижении числа лейкоцитов до 2500 и тромбоцитов менее чем 100 000 в 1 мм³ лечение прекращают. Необходимо учитывать, что снижение гематологических показателей может наблюдаться и в поздние сроки, через 1—2 недели после отмены препарата.

Противопоказанием к назначению брунеомицина служат терминальные стадии заболевания, алейкемические и сублейкемические формы лейкозов, выраженная тромбоцитопения, тяжелые нарушения функции почек, а также предшествующее облучение.

Форма выпуска. Выпускают в стерильных флаконах с содержанием 500 мкг антибиотика и 20 мг лактозы (наполнитель), а также в желатиновых капсулах, содержащих по 100 или 200 мкг брунеомицина и инертный наполнитель. Хранят препарат в сухом темном месте при температуре не выше 10°, по списку А.

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Современная медицина располагает разнообразными антибиотиками, их производными и лекарственными формами, неизмеримо расширившими возможности химиотерапии. Вместе с тем использование препаратов с различным типом механизма действия, особенностями поведения в организме больного, характером побочных явлений ставит в качестве актуальной научной и практической проблемы разработку методов рациональной антибиотикотерапии.

Построение рациональной антибиотикотерапии предусматривает следующие основные задачи:

- выбор наиболее эффективного препарата на основе знания этиологии заболевания;
- быстрое начало лечения;
- в случае необходимости рекомендация комбинированного применения препаратов;
- определение оптимальных доз, режима и продолжительности терапии;
- выбор лекарственной формы и метода применения препарата;
- при первой возможности замена более токсичного антибиотика менее токсичным;
- знание возможных побочных явлений и мер по их предупреждению, снижению и лечению.

Антибиотикотерапия должна строиться на основе знания индивидуальных особенностей данного больного, характера течения заболеваний сопутствующих патологических процессов.

Этиотропность. Лечебный эффект антибиотика связан с воздействием на микроорганизм — возбудитель заболевания, которое может осуществляться путем различных механизмов. Антибиотикотерапия может быть эффективной при точном установлении этиологического фактора данного заболевания. Для некоторых случаев достаточно лишь бактериологического подтверждения диагноза, для других — обязательно изучение чувствительности возбудителя к антибиотику (или к сочетанию препаратов). Таким образом, антимикробный спектр антибиотика определяет основные показания к его применению, а также указывает на целесообразность комбинированной терапии.

Обеспечение достаточных концентраций антибиотика в пораженной области. Выбор антибиотика должен строиться на основе знания особенностей его всасывания, распределения и выделения из организма больного (концентрация в сыворотке крови, желчи, моче, ки-

печени, особенности проникновения в полости, ликвор и т. д.)¹. Особое внимание при этом следует обращать на состояние функции почек и печени, подчас существенно меняющих фармакодинамику антибиотика в организме, а также характер патологического процесса. При ряде заболеваний, связанных с локализацией инфекции в труднодоступных областях (остеомиелиты, менингиты и др.), необходимо резкое увеличение лечебных доз антибиотиков с целью обеспечения достаточных концентраций в месте поражения. Целесообразно учитывать также возможность внутриклеточной локализации возбудителя заболевания, а следовательно, и опасность возникновения носительства.

Обеспечение эффективных концентраций зависит не только от лечебной дозы препарата, но и от метода его введения в организм (внутрь, парентерально, местно и т. д.). В процессе терапии возможна последовательная смена методов применения (например, внутривенно, а затем внутрь), а также сочетание местного и общего назначения препаратов.

В идеальном случае концентрация препарата, достигаемая в очаге поражения, должна превышать уровень чувствительности данного возбудителя к антибиотику и обеспечивать бактерицидный эффект. Следует избегать применения доз и методов, обеспечивающих лишь суббактериостатические концентрации антибиотика в организме больного.

Показания к применению и выбор антибиотика. На основании этиологии заболевания и характера его течения ставят вопрос об необходимости антибиотикотерапии. Антибиотик назначают при установлении точного диагноза заболевания (исключения см. «Профилактическое применение антибиотиков»), а не какого-либо отдельного симптома, например повышения температуры и др. Непродуманное назначение антибиотика может исказить и замаскировать течение процесса, привести к осложнениям. При выборе антибиотика следует руководствоваться необходимостью этиотропности антибиотика и обеспечения достаточной концентрации в очаге. Кроме того, надо ясно представлять, какие процессы может претерпевать данный антибиотик в организме. Например, большое влияние не только на антибактериальную активность, но и на его распределение оказывает характер связывания препарата белками сыворотки крови, гнойных экссудатов и т. д.

Большинство антибиотиков в той или иной степени претерпевает химические изменения в организме, образуя активные и неактивные продукты распада. В различной степени препараты выделяются желчью, калом, через дыхательные пути, кожу. Некоторые препараты могут разрушаться в различных средах организма, например в желудочном соке при приеме внутрь. В организме могут происходить реакции окисления, восстановления, гидролиза. Реакция инактивации в организме обычно идет медленнее, чем проявляется антибактериальное действие веществ. Однако при определенных условиях (у новорожденных, при поражении печени и почек, у престарелых и т. д.) могут возникать токсические явления, связанные с особенностями превращений антибиотиков в организме.

¹ Соответствующие ориентировочные данные представлены при характеристике отдельных антибиотиков в первой части настоящего справочника.

Побочные явления, возникающие при применении антибиотика. Их всегда необходимо учитывать, намечая схему лечения больного. Путем подбора препарата, метода его введения, режима и продолжительности лечения можно предупредить или снизить возможность побочных реакций. Выраженность побочных явлений может определяться состоянием больного, в частности функцией почек и печени, кровообращения, нервной системы, аллергическими состояниями и т. д. (см. «Побочное действие антибиотиков»).

Последствия необоснованного, бессистемного применения антибиотиков. Назначение антибиотиков без учета основных принципов их рационального применения (при заболеваниях, вызванных заведомо нечувствительными возбудителями, введение слишком малых или, наоборот, чрезмерно больших доз, неправильная продолжительность введения, ненужные сочетания препаратов, необоснованные методы введения и т. д.) может привести к серьезным осложнениям. Вместо лечебного эффекта возможно усиление и углубление симптомов заболевания, отбор антибиотикоустойчивых вариантов возбудителя, развитие суперинфекций и т. д.

Под влиянием бессистемного назначения антибиотиков резко изменяется клиническое течение заболевания, происходит «маскирование» болезненных симптомов, что отвлекает внимание врача от поиска радикальных путей лечения (например, хирургического вмешательства), своевременной диагностики. Особенно тяжелыми последствиями грозит маскированное течение процесса при раневых инфекциях, в послеоперационном периоде, при перитонитах, аппендиците, абсцессах в брюшной и грудной полостях, остеомиелитах, абсцессе мозга, сепсисе, эндокардите, мастоидите и т. д.

Общие принципы рационального применения антибиотиков на основе большого практического опыта нашли отражение в работах клиницистов различного профиля (см. литературу).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ

В некоторых случаях существуют показания к применению антибиотиков в профилактических целях.

1. При контакте с больными отдельными лиц и групп при некоторых инфекциях возможна направленная антибиотикопрофилактика путем применения определенных препаратов (чума, риккетсиозы, дизентерия, гонорея, сифилис); при ряде детских инфекций — скарлатина, коклюш, менингит, вызванный *Haem. influenzae*, у детей раннего возраста при энтероколитах.

2. При инфицировании (например, лабораторное заражение) в инкубационном периоде заболевания, при вспышках некоторых инфекционных заболеваний, для предупреждения осложнений (например, при ангине, с целью профилактики ревматизма). Ввиду того что нередко в ранних стадиях инфицирования многие возбудители паразитируют внутриклеточно, необходима достаточно длительная терапия.

3. Особым случаем профилактического применения антибиотиков могут являться вирусные заболевания (катары верхних дыхательных путей, грипп, полиомиелит и т. д.), при которых антибиотики используют для профилактики развития вторичных бактериальных инфекций.

4. При хронических заболеваниях антибиотики назначают с целью профилактики рецидивов. Особое практическое значение имеет пенициллинопрофилактика атак ревматизма. При хронических процессах органов дыхания (бронхиты, бронхоэктатическая болезнь, пневмо-склерозы) хорошие результаты дает лечение тетрациклином, ампициллином. Рекомендуют применять препараты для воздействия на чувствительные возбудители и проводить профилактику в амбулаторных условиях с целью предупреждения суперинфекций устойчивыми штаммами. С аналогичной целью проводят профилактику при обострении пиелонефритов.

5. При заболеваниях крови (лейкопения, агранулоцитоз, ретикулезы), а также диабете применяют антибиотики для защиты от развития паранефекционных процессов, вызванных пневмококками, стафилококками, грамотрицательными микроорганизмами.

6. При диагностических и терапевтических вмешательствах, особенно различных эндоскопиях (бронхи, мочевые пути и т. д.).

7. При определенных оперативных вмешательствах, связанных с наличием инфекции в операционном поле (в стоматологии, при заболеваниях ЛОР-органов, в хирургии — при операциях на легких, в брюшной полости и т. д.).

Антибиотикопрофилактика широко применяется при больших операциях (в том числе пластических) на сердце и сосудах.

8. Для защиты больных от инфекций при рентгенотерапии, различных формах лучевой терапии.

Побочные явления антибиотикопрофилактики могут выражаться в возникновении инфекций, вызванных устойчивыми стафилококками и нечувствительными к данному антибиотику грамотрицательными возбудителями (протей, кишечная палочка, синегнойная палочка, патогенные грибы и т. д.), сенсибилизации организма к последующему применению антибиотиков, «маскировании» симптомов течения основного заболевания.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

При антибиотикотерапии бактериальных инфекций необходимо иметь в виду следующие отрицательные факторы:

- нарастание устойчивости микроорганизмов-возбудителей в процессе лечения;
- «узкие места» в антибактериальном спектре антибиотика;
- недостаточную концентрацию антибиотика в очаге поражения;
- токсическое действие антибиотика;
- сохранение в организме определенного числа возбудителей, что создает опасность рецидивов и носительства.

Предупреждение возникновения или уменьшение побочных отрицательных явлений возможно с помощью комбинирования, сочетания одного или нескольких антибиотических веществ. Комбинированная антибиотикотерапия должна основываться на знании механизма действия и спектра антибиотиков, особенностей возбудителя, характера течения патологического процесса и состояния организма больного. Эмпирическое, непродуманное сочетание антибиотиков без учета этих обстоятельств может привести лишь к ухудшению результатов лечения.

Комбинированная антибиотикотерапия особенно показана при смешанных инфекциях, подтвержденных бактериологически: тяжелых,

ургентных состояниях сразу после взятия необходимого материала для бактериологического исследования вплоть до установления точного диагноза заболевания и, наконец, в профилактических целях.

Основными целями комбинированного применения антибиотиков являются:

- обеспечение синергидного эффекта;
- уменьшение опасности появления устойчивых штаммов возбудителей;
- воздействие на малочувствительных возбудителей;
- лечение смешанных инфекций или инфекций с невыясненной этиологией.

Некоторые авторы имеют также в виду возможность снижения лечебных доз относительно токсичных препаратов при их комбинировании друг с другом.

В ряде случаев микроорганизмы-возбудители не поддаются воздействию одного препарата. Например, внутриклеточно расположенные возбудители (бруцеллы и др.) в тысячи раз менее чувствительны к стрептомицину, чем находящиеся вне клеток. Сочетание тетрациклина со стрептомицином в этом случае значительно усиливает эффект.

Это же относится, например, и к туберкулезу, для возбудителя которого также характерно внутриклеточное расположение. Комбинирование стрептомицина с препаратами гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) приводит к резкому усилению антимикробного действия.

При смешанных инфекциях комбинация антибиотиков может дать значительно больший эффект, чем каждый препарат, назначаемый в отдельности.

Сочетание антибиотиков можно применять и при тяжелых инфекциях до установления их этиологии. В этом случае рекомендуется обеспечить наиболее широкий спектр антимикробного действия.

Известны следующие основные возможности взаимодействия двух антибиотических веществ в отношении их антибактериального эффекта.

Индифферентное действие — когда при сочетании антибиотиков не наблюдается изменения эффекта каждого из компонентов в отдельности.

Аддитивное действие (суммация) представляет собой общий эффект двух антибиотиков, равный сумме действия каждого из них в отдельности. При этом препараты действуют независимо один от другого.

Синергидное действие (потенцирование). В этом случае эффект совместного применения двух антибиотиков превышает простую сумму действия каждого препарата в отдельности. Добиться эффекта, равного синергидному действию препаратов, не удастся при увеличении доз каждого из антибиотиков.

Антагонистическое действие: эффект, достигаемый при сочетании двух препаратов, ниже, чем взятого в отдельности наиболее активного препарата.

Знание этих закономерностей позволяет выбирать наиболее эффективные сочетания антибиотиков, обеспечивающие усиление антибактериального действия, и избегать нерационального их применения. Прежде чем перейти к конкретным примерам, необходимо рассмотреть антибиотики с точки зрения их антибактериального действия.

Бактерицидный тип действия (антибиотики группы А) характерен для бензилпенициллина и полусинтетических пенициллинов, стрептомицина, неомидина, канамицина, полимиксинов, ванкомицина, цефалоспоринов, бацитрацина. Пенициллины, стрептомицины, ванкомицины, цефалоспорины действуют на микроорганизмы лишь в стадии пролиферации, полимиксин, неомидин, канамицин — и в стадии покоя.

Бактериостатический тип действия (антибиотики группы В) свойствен тетрациклинам, левомицетину, эритромицину, циклосерину и вюмицину (флоримидину).

Предложено (М. Барбер и др.) разделять антибиотики на следующие основные группы.

Группа 1. Препараты, активные в отношении грамположительных микроорганизмов и грамотрицательных кокков:

а) с выраженным бактерицидным действием: пенициллин, ванкомицин, цефалоспорины, бацитрацин;

б) иногда бактерицидные в высоких концентрациях: макролиды (эритромицин и др.), новобинолин;

в) бактериостатические препараты: фузидин, линкомицин.

Группа 2. Препараты широкого спектра действия (бактериостатический тип действия): тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин).

Группа 3. Препараты, активные в отношении грамотрицательных возбудителей (с выраженным бактерицидным действием): стрептомицин, канамицин, неомидин, полимиксин.

В эксперименте при высоких концентрациях некоторые антибиотики группы В могут оказывать и бактерицидный эффект, например тетрациклины, левомицетин, эритромицин, новобинолин.

При сочетании различных антибиотиков бактерицидного типа (внутри группы А) возможно синергидное, аддитивное действие, реже отсутствие эффекта (индифферентность). Случаев антагонизма не бывает. Комбинирование бактериостатических препаратов внутри группы В может привести к аддитивному действию или отсутствию эффекта (индифферентность). Не наблюдается случаев синергизма или антагонизма.

При сочетании бактерицидных и бактериостатических антибиотиков (между группами А и В) возможно индифферентное, антагонистическое или синергидное действие. Развитие того или иного эффекта обуславливается степенью чувствительности данного возбудителя к бактерицидному антибиотику (группы А). Если возбудитель малочувствителен к бактерицидному антибиотику и более чувствителен к бактериостатическому препарату (группы В), можно ожидать синергидного эффекта и действия бактерицидного типа. При высокой чувствительности микроорганизма к бактерицидному антибиотику (группы А) возможно развитие антагонистического эффекта при комбинировании с бактериостатическим препаратом (группы В). Как правило, действие синергидных комбинаций антибиотиков не бывает универсальным в отношении ряда возбудителей.

Можно представить схематически эти взаимоотношения (по Мантену и др., см. стр. 252).

Существуют значительные колебания чувствительности, зависящие от вида возбудителя, и даже существенные различия между штаммами одного вида. Поэтому при комбинированной терапии особое значение имеет изучение чувствительности возбудителей, вызывающих данные конкретные заболевания.

ургентных состояниях сразу после взятия необходимого материала для бактериологического исследования вплоть до установления точного диагноза заболевания и, наконец, в профилактических целях.

Основными целями комбинированного применения антибиотиков являются:

- обеспечение синергидного эффекта;
- уменьшение опасности появления устойчивых штаммов возбудителей;
- воздействие на малочувствительных возбудителей;
- лечение смешанных инфекций или инфекций с невыясненной этиологией.

Некоторые авторы имеют также в виду возможность снижения лечебных доз относительно токсичных препаратов при их комбинировании друг с другом.

В ряде случаев микроорганизмы-возбудители не поддаются воздействию одного препарата. Например, внутриклеточно расположенные возбудители (бруцеллы и др.) в тысячи раз менее чувствительны к стрептомицину, чем находящиеся вне клеток. Сочетание тетрациклина со стрептомицином в этом случае значительно усиливает эффект.

Это же относится, например, и к туберкулезу, для возбудителя которого также характерно внутриклеточное расположение. Комбинирование стрептомицина с препаратами гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) приводит к резкому усилению антимикробного действия.

При смешанных инфекциях комбинация антибиотиков может дать значительно больший эффект, чем каждый препарат, назначаемый в отдельности.

Сочетание антибиотиков можно применять и при тяжелых инфекциях до установления их этиологии. В этом случае рекомендуется обеспечить наиболее широкий спектр антимикробного действия.

Известны следующие основные возможности взаимодействия двух антибиотических веществ в отношении их антибактериального эффекта.

Индифферентное действие — когда при сочетании антибиотиков не наблюдается изменения эффекта каждого из компонентов в отдельности.

Аддитивное действие (суммация) представляет собой общий эффект двух антибиотиков, равный сумме действия каждого из них в отдельности. При этом препараты действуют независимо один от другого.

Синергидное действие (потенцирование). В этом случае эффект совместного применения двух антибиотиков превышает простую сумму действия каждого препарата в отдельности. Добиться эффекта, равного синергидному действию препаратов, не удастся при увеличении доз каждого из антибиотиков.

Антагонистическое действие: эффект, достигаемый при сочетании двух препаратов, ниже, чем взятого в отдельности наиболее активного препарата.

Знание этих закономерностей позволяет выбирать наиболее эффективные сочетания антибиотиков, обеспечивающие усиление антибактериального действия, и избегать нерационального их применения. Прежде чем перейти к конкретным примерам, необходимо рассмотреть антибиотики с точки зрения их антибактериального действия.

Бактерицидный тип действия (антибиотики группы А) характерен для бензилпенициллина и полусинтетических пенициллинов, стрептомицина, неомидина, канамицина, полимиксинов, ванкомицина, цефалоспоринов, бацитрацина. Пенициллины, стрептомицины, ванкомицины, цефалоспорины действуют на микроорганизмы лишь в стадии пролиферации, полимиксин, неомидин, канамицин — и в стадии покоя.

Бактериостатический тип действия (антибиотики группы В) свойствен тетрациклинам, левомицетину, эритромицину, циклосерину и виомицину (флоримицину).

Предложено (М. Барбер и др.) разделять антибиотики на следующие основные группы.

Группа 1. Препараты, активные в отношении грамположительных микроорганизмов и грамотрицательных кокков:

а) с выраженным бактерицидным действием: пенициллин, ванкомицин, цефалоспорины, бацитрацин;

б) иногда бактерицидные в высоких концентрациях: макролиды (эритромицин и др.), новобиоцин;

в) бактериостатические препараты: фузидин, линкомицин.

Группа 2. Препараты широкого спектра действия (бактериостатический тип действия): тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин).

Группа 3. Препараты, активные в отношении грамотрицательных возбудителей (с выраженным бактерицидным действием): стрептомицин, канамицин, неомидин, полимиксин.

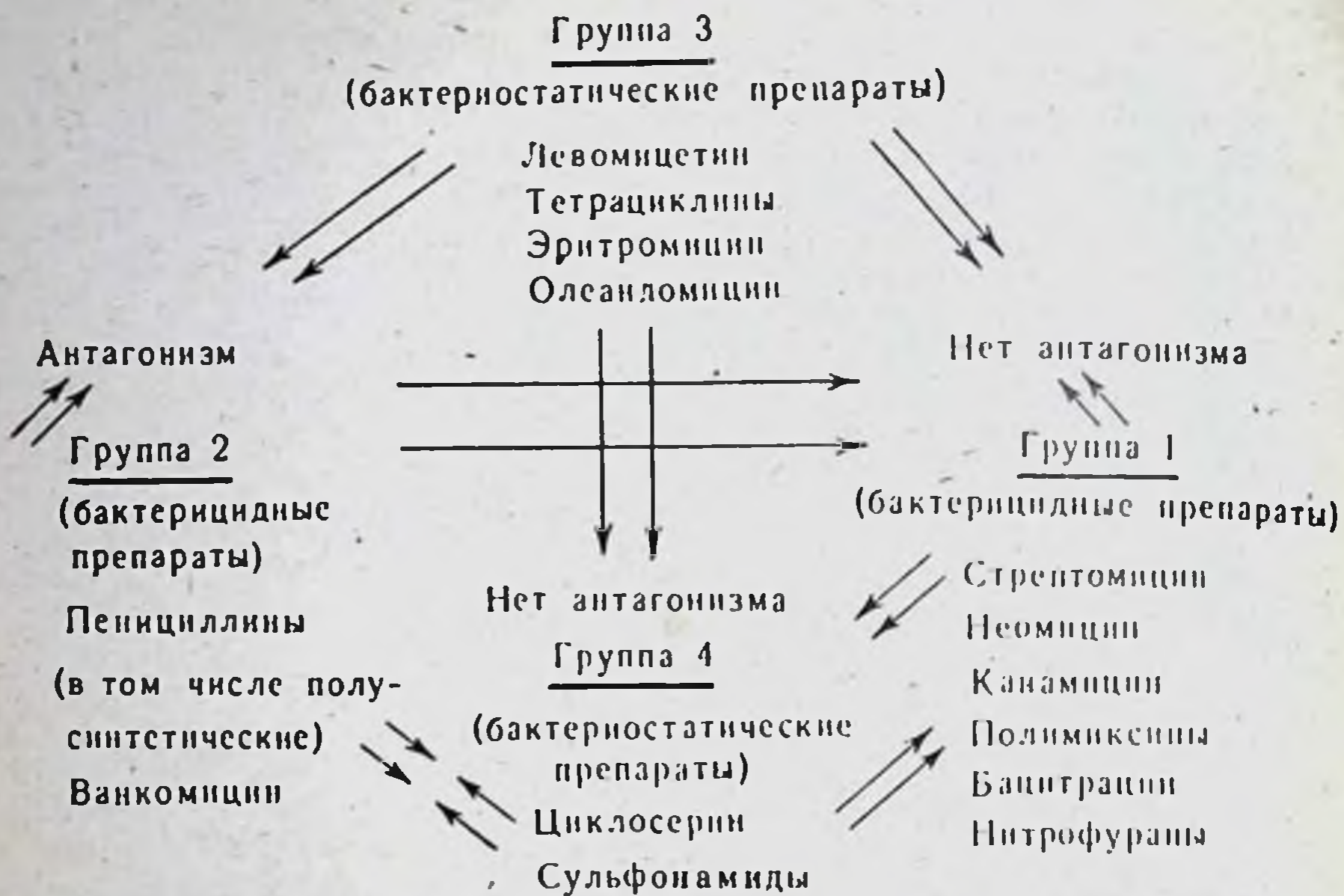
В эксперименте при высоких концентрациях некоторые антибиотики группы В могут оказывать и бактерицидный эффект, например тетрациклины, левомицетин, эритромицин, новобиоцин.

При сочетании различных антибиотиков бактерицидного типа (внутри группы А) возможно синергидное, аддитивное действие, реже отсутствие эффекта (индифферентность). Случаев антагонизма не бывает. Комбинирование бактериостатических препаратов внутри группы В может привести к аддитивному действию или отсутствию эффекта (индифферентность). Не наблюдается случаев синергизма или антагонизма.

При сочетании бактерицидных и бактериостатических антибиотиков (между группами А и В) возможно индифферентное, антагонистическое или синергидное действие. Развитие того или иного эффекта обуславливается степенью чувствительности данного возбудителя к бактерицидному антибиотику (группы А). Если возбудитель малочувствителен к бактерицидному антибиотику и более чувствителен к бактериостатическому препарату (группы В), можно ожидать синергидного эффекта и действия бактерицидного типа. При высокой чувствительности микроорганизма к бактерицидному антибиотику (группы А) возможно развитие антагонистического эффекта при комбинировании с бактериостатическим препаратом (группы В). Как правило, действие синергидных комбинаций антибиотиков не бывает универсальным в отношении ряда возбудителей.

Можно представить схематически эти взаимоотношения (по Мантену и др., см. стр. 252).

Существуют значительные колебания чувствительности, зависящие от вида возбудителя, и даже существенные различия между штаммами одного вида. Поэтому при комбинированной терапии особое значение имеет изучение чувствительности возбудителей, вызывающих данные конкретные заболевания.



Случаи антагонизма можно ожидать при сочетании бактерицидных и бактериостатических веществ. Причина частых случаев антагонизма при сочетании пенициллинов с бактериостатическими препаратами достаточно ясна. Пенициллин подавляет синтез клеточной стенки микроорганизмов и действует на размножающиеся клетки. При сочетании пенициллина с бактериостатическим препаратом, например с тетрациклином, последний приостанавливает размножение микроорганизма и, следовательно, исключает бактерицидный эффект пенициллина. Имеются не только экспериментальные, но и клинические наблюдения (например, при сочетании бензилпенициллина и тетрациклина при бактериальном менингите), когда значительно снижается эффект сочетания в сравнении с применением одного пенициллина.

Аналогичный тип антагонизма бывает при сочетании пенициллина с левомицетином. При комбинации пенициллина с макролидами и новобноцином могут быть различные результаты. В случае малых концентраций этих антибиотиков, когда они действуют бактериостатически, можно ожидать антагонистического эффекта при сочетании с пенициллином. В высоких концентрациях макролиды и новобноцины часто действуют бактерицидно. В этих случаях наблюдается индифферентное, а иногда и синергидное действие.

Взаимоотношения стрептомицина и близких к нему антибиотиков (неомицин, канамицин) с другими антибиотиками еще недостаточно выяснены. Вопрос о том, действует ли стрептомицин лишь на микроорганизмы в стадии размножения или на покоящиеся клетки, недостаточно изучен. Если допустить, что стрептомицин действует на микроорганизмы и вне стадии размножения, то антагонистический эффект с бактериостатическими препаратами мог бы не наблюдаться. Однако на практике сочетание стрептомицина с бактериостатическими веществами дает иногда антагонистический эффект.

Полимиксины, относящиеся к бактерицидным препаратам, являются исключением из общего правила. Ввиду того что полимиксины усиливают проницаемость цитоплазматической мембраны, обладая поверхностно-активным действием, близким к детергентам, они в одинаковой степени активны в отношении как размножающихся клеток, так и находящихся в состоянии покоя. Поэтому сочетание полимиксинов с бактериостатическими средствами не приводит к антагонистическому эффекту.

Для практики могут иметь значение следующие рекомендации.

1. Бактерицидные антибиотики (за исключением полимиксинов) не следует комбинировать с бактериостатическим до установления факта отсутствия антагонизма при изучении чувствительности возбудителей.

2. Если отдельно взятый препарат не обладает бактерицидным действием в отношении данного возбудителя, необходимо изучить чувствительность последнего к различным сочетаниям антибиотиков.

3. Сочетание двух антибиотиков, обеспечивающих бактерицидный эффект, имеет большое значение для лечения инфекций, при которых один антибиотик не проявляет бактерицидного действия в отношении данного возбудителя.

4. Сочетание антибиотиков может предупредить или задержать появление устойчивых форм возбудителей (микобактерии, стафилококки, кишечная палочка).

В табл. 90 представлена схема возможного эффекта при сочетании различных химиотерапевтических веществ.

Таблица 90

Схема эффекта сочетаний различных препаратов
(по А. М. Маршак и др.)

Препараты	Пенициллины	Канамицин	Стрептомицин	Полимиксины	Эритромицин	Олеандомицин	Тетрациклины
Пенициллины		++	++	++	±	±	±
Канамицин	++		-	-	++	++	++
Стрептомицин	++	-		+	++	++	++
Полимиксины	++	-	+		++	++	++
Эритромицин	±	++	++	++		++	++
Олеандомицин	±	++	++	++	++		++
Тетрациклины	±	++	+	++	++	++	

Условные обозначения: ++ синергизм или аддитивное действие; + индифферентное действие; ± иногда наблюдается антагонизм; — усиление побочного действия.

Исследованиями ряда авторов, изучавших достигаемую в сыворотке крови концентрацию антимикробного фактора при применении комбинированных препаратов, было показано отсутствие синергидного действия. Например, сочетание пенициллина с эритромицином или хлорамфениколом обеспечивало индифферентное действие, тетрацик-

лина с макролидами также не влияло на увеличение антимикробного титра сыворотки; в некоторых случаях наблюдался антагонизм.

Вместе с тем практически оправдали себя некоторые постоянные сочетания препаратов. К ним относятся:

— комбинация пенициллина и стрептомицина, например при подостром септическом эндокардите, вызванном зеленым стрептококком или энтерококком; смешанных инфекциях, вызванных грамположительными и грамотрицательными возбудителями. Однако широкое бесконтрольное применение этого сочетания в лечебной практике, особенно амбулаторно и в домашних условиях, должно быть ограничено. Применение в составе сочетания стрептомицина, как правило, не усиливает эффекта в отношении устойчивых форм возбудителей, но может вызвать поражение слуха, подчас необратимого характера;

— комбинация тетрациклина и стрептомицина (особенно при бруцеллезе);

— комбинация стрептомицина и других туберкулостатических препаратов является правилом при лечении туберкулезных процессов;

— комбинация тетрациклина и резервных антибиотиков — олеандомицина, эритромицина и др. при смешанных инфекциях, заболеваниях, вызванных устойчивыми стафилококками (см. *Олететрин*);

— комбинация тетрациклина с противогрибковыми препаратами, например нистатином (см. *Тетрациклин*), у ослабленных больных и детей с целью предупреждения появления кандидозов в процессе длительного лечения.

Побочные явления при комбинированной антибиотикотерапии могут быть обусловлены следующими факторами:

— повышенной чувствительностью больных к одному или обоим препаратам, входящим в комбинацию, которая может привести к сенсibilизации организма и аллергическим реакциям в будущем при контакте с ними;

— возможностью суммации токсического действия каждого из компонентов (ототоксическое, нефротоксическое, гепатотоксическое действие); особенно следует избегать сочетания препаратов с одним типом токсического действия;

— повышением устойчивости к обоим препаратам, входящим в комбинацию.

По данным некоторых авторов, в отдельных случаях комбинированной антибиотикотерапии возрастает частота развития суперинфекций.

Комбинированная антибиотикотерапия должна быть в каждом случае строго обоснована и применяться лишь тогда, когда не удастся достигнуть хорошего лечебного эффекта при применении одного антибиотика в достаточных дозах, оптимальных методах введения и необходимой длительности лечения.

Антибиотики можно сочетать как между собой, так и с другими химиопрепаратами, гормонами, антикоагулянтами, витаминами и другими веществами. Антибиотики в сочетании с сульфонидами применяют при актиномикозе, листериозе, чуме, токсоплазмозе, менингитах различной этиологии, инфекциях, вызванных фридлендеровской палочкой, синегнойной палочкой, различных смешанных инфекциях.

Использование сочетаний сульфонидами (особенно пролонгированного действия) с антибиотиками во всех других случаях чаще всего не приводит к усилению эффекта, но увеличивает опасность

развития побочных реакций. Следует остерегаться, в частности, длительного применения сульфонамидов в сочетании с левомецетином из-за опасности токсического действия на кроветворение.

В ряде случаев сочетание антибиотиков с нитрофуранами усиливает антимикробное действие препаратов. Фуразолид, обеспечивающий высокие концентрации в крови, используют в сочетании с тетрациклинами и другими антибиотиками (стрептомицин, неомицин). Не рекомендуется сочетание нитрофуранов с левомецетином и ристоцетином из-за возможного усиления побочного действия на кроветворение.

Находит применение сочетание антибиотиков и кортикостероидных гормонов при некоторых инфекционных заболеваниях, воспалительных процессах. Однако при этом следует соблюдать большую осторожность.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В КЛИНИКЕ

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Актиномикоз. Возбудитель чувствителен к пенициллину (20 ЕД/мл), стрептомицину (20 мкг/мл), тетрациклину (10 мкг/мл), левомецетину (10 мкг/мл), эритромицину (1,25 мкг/мл). Однако терапия актиномикоза в связи с разрастаниями грануломатозной и фиброзной ткани, затрудняющей проникновение антибиотиков в очаг поражения, представляет трудности. Удовлетворительные результаты удается получить при лечении сульфонамидами, длительном применении тетрациклина (в суточной дозе 3 г в течение 28 дней), эритромицина (по 300 мг каждые 6 часов в течение 6 недель). При абдоминальной и диссеминированных формах актиномикоза антибиотиком выбора является пенициллин в больших дозах (в течение 2—3 месяцев).

Амебиаз (амебная дизентерия). Паромомицин (мономицин) применяют внутрь в суточной дозе 1,5 г в течение 5—10 дней. Возможно назначение эритромицина по 0,2—0,5 г 4—6 раз в день. Тетрациклин, бацитрацин применяют внутрь в качестве средств, обладающих влиянием на микрофлору кишечника, сопутствующую амебиазу.

Бактериальная дизентерия. Возбудители дизентерии чувствительны к тетрациклину, левомецетину, стрептомицину, неомицину, полимиксину и ампициллину в концентрации 2—8 мкг/мл. Однако значительная часть штаммов бактерий дизентерии, особенно Зонне, Флекснера, устойчива к перечисленным антибиотикам.

Наиболее часто применяют тетрациклины в оптимальной суточной дозе 1 г. Эффективны также левомецетин, ампициллин, канамицин, полимиксин.

Бруцеллез. Возбудители бруцеллеза чувствительны к следующим антибиотикам: стрептомицину (1—4 мкг/мл), тетрациклину (0,5—2 мкг/мл), левомецетину (2—10 мкг/мл), эритромицину (5—10 мкг/мл).

Наиболее часто применяют сочетания тетрациклина со стрептомицином. В острых случаях антибиотикотерапия способствует исчезновению клинических симптомов заболевания, уменьшает опасность возникновения осложнений. Антибиотики хотя и снижают, но не предотвращают во всех случаях перехода процесса в хроническую форму и опасность возникновения рецидивов.

Сложность антибиотикотерапии бруцеллеза связана с тем, что бруцеллы в определенной стадии развития находятся в клетках ретикуло-эндотелиальной системы печени, лимфатических узлов, селезенки, недоступных для проникновения антибиотика. Вследствие этого несмотря на благоприятное влияние антибиотика на клинические симптомы, заболевание сопровождается сохранением на длительный срок возбудителей в организме больного (3 месяца и более).

Тетрациклины назначают в максимальных дозах, однако в первые 2 дня лечения из-за возможности возникновения реакции Яриш-Герксгеймера — не более 0,5—1 г в сутки. Тетрациклины сочетают с кортикостероидами. Стрептомицин назначают в дозе 1 г в сутки, как правило, в сочетании с тетрациклином. Лечение продолжают по разным схемам не менее 2—3 недель. Можно назначать левомецетин, эритромицин в сочетании со стрептомицином. Пенициллин неэффективен.

Брюшной тиф. Возбудители брюшного тифа чувствительны к ампициллину (0,4—4 мкг/мл), стрептомицину (4—10 мкг/мл), левомецетину (2—12 мкг/мл), полимиксину (0,75—3 мкг/мл), неомицину (2—10 мкг/мл), цефалотину (2,5—5 мкг/мл); к сульфонидами практически устойчивы.

В последние годы отмечается нарастание числа устойчивых форм возбудителей брюшного тифа к левомецетину (10—20%).

Левомецетин остается основным препаратом в терапии брюшного тифа. Улучшение общего состояния больного, ослабление головных болей, появление аппетита наблюдаются через 24—48 часов после начала терапии. Температура снижается через 48—92 часа после начала лечения и становится нормальной обычно после 3—6 дней лечения. Сроки снижения температуры под влиянием антибиотика зависят от тяжести заболевания. При брюшном тифе может наблюдаться временный период отсутствия эффекта антибиотикотерапии, обусловленный токсинообразованием.

При правильном назначении левомецетина бактерии тифа элиминируются из крови к 24—48 часам, однако у части больных гемокультуру можно получить в течение 3—11 суток после начала терапии. Рекомендуемые американскими авторами ударные дозы при лечении брюшного тифа не применяются в других странах из-за возможности возникновения осложнений.

Дозы левомецетина зависят от тяжести заболевания и сроков начала лечения. Препарат применяют в средней суточной дозе 2 г до нормализации температуры, затем по 1,5 г в течение 10 дней. Суточные дозы делят на 2—4 приема. Возможно парентеральное введение препарата.

На эффективность терапии брюшного тифа и возможность возникновения рецидивов влияют следующие факторы: вирулентность возбудителя, тяжесть клинического течения заболевания, доза антибиотика и длительность его применения, бактериостатический характер действия препарата, затрудненное проникновение антибиотика в лимфатические узлы, желчные пути, селезенку, костный мозг,

где остается возбудитель, его внутриклеточная локализация, недостаточное развитие иммунитета.

Несмотря на чувствительность *in vitro* возбудителя брюшного тифа к тетрациклинам, они не дают в клинике эффекта, подобного левомецетину. По данным некоторых зарубежных авторов, ампициллин обладает определенной эффективностью при терапии брюшного тифа, однако и этот препарат не приводит к таким результатам, как левомецетин.

Санация носителей брюшного тифа является недостаточно решенной проблемой. По данным авторов разных стран, до 3—8% перенесших брюшной тиф остаются носителями возбудителей. Для борьбы с носительством применяют ампициллин (суточная доза 4—6 г в течение 5—7 дней начиная с 4-й недели заболевания; первая доза — 2 г внутривенно). Длительность санации от 10 дней до 1—3 месяцев (в среднем 2—3 недели).

За рубежом имеются попытки использовать для санации носителей брюшного тифа огромные дозы бензилпенициллина (например, 5 000 000 ЕД бициллина + 12 000 000 ЕД бензилпенициллина внутримышечно в сутки; общая доза пенициллина составляет 75 000 000—100 000 000 ЕД за 5—7 дней); в 30—40% случаев такая санация оказалась успешной.

Профилактическое применение левомецетина у лиц, бывших в контакте с больными брюшным тифом, по данным некоторых авторов, снижает частоту заболеваний, однако возникает опасность позднего развития симптомов заболевания.

Статистический анализ результатов левомецетинотерапии брюшного тифа показал, что этот препарат снижает летальность с 12 до 1% и менее.

П а р а т и ф ы. Антибиотикотерапия сходна с таковой при брюшном тифе. Основной препарат — левомецетин. Изучается действие ампициллина в больших дозах.

Дифтерия. Возбудители дифтерии чувствительны к пенициллину (0,1—0,2 ЕД/мл), эритромицину (0,1—2,5 мкг/мл), тетрациклину, хлорамфениколу. Сульфонамиды неэффективны.

Антибиотики применяют наряду с серотерапией, хотя они и не влияют на интенсивность токсинообразования при этом заболевании. Значение антибиотикотерапии заключается в воздействии на возбудителей дифтерии и сопутствующую микрофлору, снижении сроков лечения заболевания, предупреждении возможных осложнений. При антибиотикотерапии следует учитывать возможность быстрого исчезновения симптомов заболевания и прекращения выделения возбудителей.

Препараты пенициллина назначают в суточной дозе 1 000 000 ЕД, эритромицина — 1—1,5 г; применяют также сочетания пенициллина со стрептомицином, тетрациклином, левомецетином. Длительность лечения составляет обычно 4—6—8 дней. Сульфонамиды при дифтерии неэффективны. Для лечения бактерионосительства обычно вводят в больших дозах пенициллин, эритромицин, тетрациклин. В ряде случаев лечение бактерионосителей антибиотиками не дает положительных результатов.

Коклюш. Возбудитель коклюша чувствителен к левомецетину (0,5—0,8 мкг/мл), тетрациклинам (0,2—10 мкг/мл), стрептомицину (0,5—10—15 мкг/мл и более), полимиксину (0,1—10 мкг/мл), эритромицину (0,1—1 мкг/мл), пенициллину (0,5—10 ЕД/мл). Сульфонамиды неэффективны.

Существует определенное несоответствие между данными о высокой чувствительности возбудителей коклюша к антибиотикам, в том числе к левомецетину и тетрациклинам, и отсутствием выраженного терапевтического эффекта. Антибиотикотерапия наиболее действенна при раннем начале лечения до перехода заболевания во вторую стадию, обусловленную токсическим действием возбудителя.

При назначении антибиотиков (тетрациклин, левомецетин) освобождение организма от возбудителей происходит быстрее, чем у нелеченых больных. При профилактическом назначении антибиотиков в инкубационном периоде и ранней катаральной стадии (не позднее 10 дней после начала развития симптомов заболевания) возможно прекращение дальнейшего развития процесса. Левомецетин и тетрациклин назначают в дозе 30 мг/кг в течение 5—7 дней. При раннем назначении антибиотиков уменьшаются тяжесть основных симптомов заболевания и время госпитализации (на 30%). Применение антибиотиков снижает опасность возникновения осложнений со стороны легких, в том числе и вторичных пневмоний, вызванных кокковой флорой.

Тетрациклины и левомецетин назначают как внутрь, так и парентерально в максимальных дозах, соответствующих возрасту и весу ребенка.

Колиэнтериты. Около 16 энтеропатогенных типов кишечной палочки являются возможными возбудителями колиэнтеритов детей. Кроме того, этиологическим фактором данных заболеваний служат стафилококки, сальмонеллы, шигеллы, синегнойные палочки, протей, а в ряде случаев и вирусы. Такой разнообразный характер этиологии значительно усложняет подходы к антибиотикотерапии.

Определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам дает неоднородные результаты. Среди микроорганизмов — возбудителей колиэнтеритов наблюдается увеличение числа устойчивых к стрептомицину и левомецетину. В настоящее время наиболее действенными являются полимиксины, аминогликозиды, к которым в последние годы также нарастает устойчивость. Сохраняют эффективность препараты нитрофуранового ряда. Сульфонамиды не обладают лечебным эффектом.

По сравнению с антибиотиками — аминогликозидами стрептомицини, тетрациклины и левомецетин в связи с распространением устойчивых возбудителей в настоящее время применяются редко. Неомидин, канамицин, мономицин (паромомицин) назначают внутрь после определения чувствительности возбудителей. Препараты полимиксина и колистина применяют в дозе 3—20 мг/кг, что обеспечивает концентрацию в кале до 100 мкг/кг.

В некоторых случаях назначают новобиоцин, к которому возбудители колиэнтеритов чувствительны лишь в очень высоких концентрациях. Возможный эффект новобиоцина связан с выделением до 30% этого антибиотика с калом.

Даже при применении наиболее эффективных антибиотиков (группа полимиксина) лишь в 60—70% случаев достигается санация больных от возбудителя. Около 30% детей после перенесения заболевания остаются носителями патогенных энтеробактерий и у них в ранние и поздние сроки после заболевания могут возникать рецидивы.

Риккетсиозы. Антибиотиками выбора являются тетрациклин и левомецетин. Антибиотикотерапия различных риккетсиозов основыва-

ется на некоторых общих принципах. Рано начатое лечение приводит к снижению температуры, исчезновению экзантем в течение первых 5 дней, прекращению выделения возбудителей в течение 2 суток. При позднем начале лечения результаты значительно ухудшаются и лишь уменьшается возможность возникновения осложнений. По сравнению с лечением бактериальных инфекций при этих заболеваниях показаны значительно большие дозы антибиотиков. При тяжелых формах риккетсиозов, эпидемическом сыпном тифе, лихорадке Скалистых гор и др. лечение начинают с внутривенного введения препаратов тетрациклина или левомицетина. Затем эти антибиотики назначают внутрь в максимальных суточных дозах; после снижения температуры дозы уменьшают. Длительность терапии 10—12 дней. Лечение продолжают 1—3 дня после снижения температуры.

При более легких формах риккетсиозов применяют те же антибиотики; дозы варьируют в зависимости от тяжести заболевания. Сульфонамиды не дают эффекта.

Рожистое воспаление. Возбудитель (стрептококк) чувствителен к пенициллину (0,1—0,5 ЕД/мл), тетрациклину (0,8—2,2 мкг/мл), стрептомицину (10 мкг/мл), эритромицину (0,08—0,2 мкг/мл).

Антибиотиком выбора является бензилпенициллин, который в 1-й день назначают в суточной дозе 800 000 ЕД; при поражении суставов дозу удваивают. Для лечения септических форм суточная доза составляет 2 000 000 ЕД. Лечение продолжается 4—7—10 дней, при септических формах — до 6 недель. Возможно применение тетрациклинов, эритромицина.

Сальмонеллезы. Из многочисленных серотипов сальмонелл наибольшее значение имеют группы С₁, С₂, В и D.

Возбудители различных сальмонеллезов чувствительны к следующим антибиотикам: левомицетину (1,5—10 мкг/мл), бензилпенициллину (4—50 мкг/мл), ампициллину (1—30 мкг/мл), тетрациклину (1,2—10 мкг/мл), неомицину (2—10 мкг/мл), стрептомицину (8—10 мкг/мл), полимиксину (0,12—3 мкг/мл), цефалотину (4—8 мкг/мл). Наибольшее практическое применение при лечении сальмонеллезов нашли левомицетин и тетрациклин. Сульфонамиды менее эффективны.

При пищевых отравлениях несальмонеллезной этиологии (протейная инфекция, синегнойная палочка, кишечная палочка, энтерококки) основное лечение обычно симптоматическое. В случае стафилококковой этиологии применяют соответствующие антибиотики.

Сибирская язва. Возбудитель чувствителен к пенициллину (0,1—1 ЕД/мл), стрептомицину (0,6—12 мкг/мл), тетрациклинам (0,1—10 и более мкг/мл), левомицетину (2,5—12 мкг/мл), эритромицину (0,1—0,6 мкг/мл).

Для лечения сибирской язвы применяют пенициллин, тетрациклин, левомицетин, эритромицин; стрептомицин оказывает более слабое действие. Значительно менее эффективны сульфонамиды. Антибиотиком выбора является пенициллин, применяемый в больших дозах, чаще всего сочетание бензилпенициллина и новокаиновой соли бензилпенициллина для создания концентрации в сыворотке крови, обеспечивающей бактерицидный эффект. В 1-й день рекомендуют вводить 2 400 000—3 200 000 ЕД, в последующие дни — не менее 800 000 ЕД. В тяжелых случаях поражения легких и кишечника применяют до 6 000 000 ЕД пенициллина ежедневно; при легочной форме можно вводить антибиотик в виде аэрозоля. Лечение тетра-

циклином начинают с внутривенного введения 250—500 мг, затем переходят на прием внутрь 1,5—2 г в сутки. Левомисетин в средней дозе до 3 г в сутки. Эритромицин 1,2—1,5 г в сутки.

В тяжелых случаях рекомендуют сочетать пенициллин с тетрациклином. Средние курсы антибиотикотерапии 5—7 дней, иногда 2—4 недели. Благодаря применению антибиотиков летальность при кожной форме сибирской язвы практически не наблюдается, при кишечной форме достигает 50%, при септических формах антибиотикотерапия часто не дает эффекта.

Скарлатина. Антибиотиком выбора при лечении скарлатины является пенициллин, к которому высокочувствителен возбудитель — стрептококк группы А.

Пенициллинотерапия приводит к быстрому освобождению организма от возбудителя (в течение 1—4 суток) как при клинических формах, так и носительстве; резко снижается число осложнений болезни (с 20—30 до 2—5%).

Частота ранних токсических симптомов, в частности поражений миокарда, даже при своевременном начале терапии не снижается. При пенициллинотерапии уменьшается продолжительность течения инфекции (с 6 до 1 недели), длительность заразного периода.

Вопрос о влиянии пенициллинотерапии на состояние иммунитета при скарлатине выяснен не до конца. Возможно возникновение реинфекций у излеченных больных при повторном контакте с возбудителем. Для предупреждения рецидивов необходимы строгая изоляция больных и своевременная выписка из стационаров.

Пенициллинотерапия должна начинаться в возможно ранние сроки и проводиться в оптимальных дозах. Применяют обычные формы бензилпенициллина для инъекций, а также бензатин-пенициллин (бициллин), бициллин + новокаиновую соль пенициллина, новокаиновую соль пенициллина + калиевую соль бензилпенициллина и т. д. Сочетание бензатин-пенициллина с новокаиновой солью бензилпенициллина вводят один раз в 3 дня детям в дозе 300 000 ЕД, взрослым — 600 000 ЕД. Калиевую соль бензилпенициллина вводят в общепринятых дозах (см. *Пенициллин*).

Возможно пероральное введение феноксиметилпенициллина детям раннего возраста — 400 000 ЕД, старшего — 600 000 ЕД, взрослым — 1 000 000 ЕД в сутки. Лишь при повышенной чувствительности больного к пенициллину назначают эритромицин и тетрациклин. Сульфонамиды дают меньший эффект. В среднем продолжительность терапии составляет 6—10 дней, в тяжелых случаях — до 20 дней.

С целью профилактики детям, находящимся в контакте с больными скарлатиной, назначают пенициллин в течение 3—5 суток. Однако в этих случаях возможны abortивные, скрытые формы течения заболевания.

Туляремия. Возбудитель туляремии чувствителен к стрептомицину (0,15—0,5 мкг/мл), тетрациклинам (0,5—5 мкг/мл), левомицетину (0,5—10 мкг/мл). Сульфонамиды не действуют на возбудителя.

Наиболее эффективны при терапии туляремии стрептомицин, левомицетин, тетрациклин. Стрептомицин назначают в суточной дозе 1 г. При септической и плевропульмональной форме дозу увеличивают до 2 г. Продолжительность лечения 6—8 дней и более. В процессе лечения возможно возникновение устойчивости возбудителей. Лечение тетрациклином начинают в суточной дозе 0,5 г внутривенно, затем внутрь до 1,5—2 г. Левомицетин назначают в максимальных суточных дозах

Возникновение рецидивов (чаще всего на 2—4—9-й день после окончания антибиотикотерапии) обычно связано с началом лечения в сроки, когда еще не выработался иммунитет, а также с назначением бактериостатических антибиотиков (левомицетин, тетрациклин). В связи с этим рекомендуется комбинирование стрептомицина с другими антибиотиками или последовательная смена препаратов: сначала применение стрептомицина (в течение 5 дней), а затем тетрациклина (3—5 дней). Длительность терапии зависит от того, когда начато лечение: если в 1-ю неделю болезни, то продолжительность курса до 14 дней, при позднем начале — до 10 дней. Как правило, лечение продолжают 5 дней после исчезновения симптомов болезни.

При стрептомицинолтерапии может наблюдаться реакция бактериолиза Яриш-Герксхеймера (см.).

Холера азиатская. Возбудителем холеры в настоящее время являются две основные разновидности холерных вибрионов — возбудитель азиатской холеры (*Vibrio cholerae*) и вибрион El Tor — возбудитель холеры El Tor. Холерные вибрионы чувствительны к тетрациклинам (0,3—10 мкг/мл), левомицетину (0,6—10 мкг/мл), менее чувствительны к стрептомицину (15—100 мкг/мл). По степени чувствительности к антибиотикам *V. cholerae* и вибрионы El Tor существенно не отличаются. В клинической картине холеры преобладают признаки интоксикации, обезвоживания и обессоливания организма с глубоким нарушением теплорегуляции и сердечно-сосудистой деятельности.

Терапия холерного больного является комплексной и направлена в первую очередь на ликвидацию обезвоживания и потерю организмом солей. Для этого применяют внутривенные вливания гипертонических солевых растворов, изотонических растворов хлористого натрия и калия. Гипертонические растворы стойко пополняют солевое депо и способствуют задержке жидкости в организме. Исходя из того что в основе клинической картины холеры лежит интоксикация организма эндотоксином и продуктами обмена холерного вибриона, антибиотикотерапия является составной частью лечения. Наиболее удовлетворительных результатов удается добиться при применении тетрациклина, назначаемого вначале внутримышечно, затем внутрь.

Тетрациклин применяют в суточной дозе 1, 2 г, разделенный на 4 приема по 300 мг (300 000 ЕД). Продолжительность лечения 5 дней. Профилактически тетрациклин назначают по 300 мг 3 раза в день в течение 3 дней. Левомицетин назначается по 500 мг через каждые 6 часов в течение 5 дней.

Благодаря применению антибиотиков удается сократить время выделения вибриона, сроки нормализации стула, обезвоживания и, следовательно, времени инфекции.

В настоящее время в результате проведения комплексной терапии при раннем начале лечения, в зависимости от клинической формы и тяжести процесса летальность при холере резко сокращена и может не превышать 3—5%.

Чума. Возбудитель чувствителен к левомицетину (0,5—10 мкг/мл), тетрациклинам (0,2—10 мкг/мл), стрептомицину (0,5—6 мкг/мл), аминогликозидам (0,7—1,25 мкг/мл). Пенициллин, эритромицин, бацитрацин и другие антибиотики практически не влияют на данный микроорганизм.

Стрептомицин является наиболее эффективным препаратом при всех формах чумы, вызванной чувствительными штаммами возбудителей. Средняя суточная доза при бубонной форме 1,2 г. При легочной и септической формах зарубежные авторы рекомендуют следующую схему терапии: первое введение 1 г стрептомицина, затем 0,5 г каждые 4 часа (в 1-е сутки 3—4 г), на 2-е и последующие сутки вплоть до снижения температуры — суточная доза 3 г, после снижения температуры — суточная доза 2 г. Общее количество стрептомицина на курс 16—30 г; продолжительность лечения 6—10 дней. Основным принципом стрептомицинотерапии чумы является введение максимальных доз. В процессе лечения можно ожидать появления стрептомициноустойчивых штаммов чумной палочки.

Левомицетин оказывает при чуме близкий к стрептомицину эффект. Первоначальная доза, вводимая внутривенно, составляет 1—2 г, суточные дозы в первые дни 4 г, затем — 3 г; длительность лечения 7—14 дней. Наиболее эффективно сочетание левомицетина (3 г в сутки) и стрептомицина (2 г в сутки).

Тетрациклин оказывает несколько более слабое действие в сравнении со стрептомицином. Первоначально тетрациклин вводят внутривенно, затем внутрь в суточных дозах 1,5—2 г; общая доза составляет 20—25 г. С профилактической целью при контакте с больными медицинскому персоналу вводят стрептомицин в суточной дозе 1 г в течение 5 дней, тетрациклин — 1—2 г 7 дней.

При устойчивых к стрептомицину возбудителях целесообразно применение канамицина парентерально в высоких дозах, сочетание различных антибиотиков.

Благодаря применению антибиотиков летальность при всех формах чумы снизилась в среднем до 10% и ниже.

СЕПТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Антибиотикотерапию необходимо начинать в ранние сроки и при возможности препаратами с бактерицидным типом действия, основываясь на изучении чувствительности микроорганизма-возбудителя. Эффект антибиотикотерапии непосредственно связан с удалением основного источника септического процесса (оперативное вмешательство) и общим комплексом лечебных мер.

Стрептококковая этиология. Стрептококки группы А являются основными среди микроорганизмов, вызывающих септические заболевания у человека. Стрептококки группы В чаще всего обнаруживают при инфекциях новорожденных. Стрептококки являются возбудителями ангины, тонзиллитов, отитов, синуситов, скарлатины, кожных инфекций, панарициев, лимфангоитов, инфекций дыхательных путей, почек и мочевыводящих путей, остеомиелитов, ревматизма, гломерулонефритов.

Чаще всего источником септических процессов являются заболевания носоглотки, реже — мочевыделительной системы, остеомиелит. Стрептококковый сепсис может проявляться в острой форме с токсическими явлениями и образованием метастазов, в виде острого эндокардита, подострого септического эндокардита.

Стрептококки чувствительны к бензилпенициллину (0,002—0,1 мкг/мл) и другим пенициллинам, тетрациклину (0,1—1 мкг/мл). Пенициллин является основным препаратом для лечения стрепто-

коккового сепсиса; его назначают в суточной дозе 2 000 000—5 000 000 ЕД. Благодаря применению антибиотиков резко снизилась летальность при данном виде сепсиса.

Пневмококковая этиология. Из многочисленных типов пневмококков лишь некоторые (1-й, 8-й, 14-й) имеют значение как возбудители заболеваний дыхательных путей (пневмония, бронхопневмония, бронхит, поражение носоглотки), глазных болезней, менингита, перикардита, перитонита, остеомиелита, артрита.

Чаще всего источником септических процессов являются пневмония, реже инфекции ЛОР-органов (синуситы, отиты, мастоидиты, ангины), желчных путей, остеомиелиты, артриты. Наблюдаются метастазы в эндокард, менингеальные оболочки, брюшную полость, перикард, костный мозг и т. д.

Пневмококковый сепсис протекает чаще как острый или подострый эндокардит. Пневмококки высокочувствительны к пенициллину (0,005—0,04 мкг/мл), тетрациклинам (0,3—1 мкг/мл), левомицетину (1—6 мкг/мл), эритромицину (0,05—0,3 мкг/мл) и другим антибиотикам.

Наиболее часто применяется пенициллин в максимальных дозах.

Стафилококковая этиология. Чаще всего возбудителем является золотистый стафилококк, реже — белый стафилококк. Патогенность стафилококка связана с образованием различных экзотоксинов, эндотоксина и ферментов. Стафилококки вызывают многочисленные заболевания кожи (фурункулы, карбункулы, паронихии, панариции, пиодермии, дерматиты), раневые инфекции, болезни ЛОР-органов (риниты, мастоидиты, паротиты), дыхательных путей (пневмония, бронхопневмония, абсцессы легкого, эмпиемы), желудочно-кишечного тракта (энтероколиты, абсцессы печени), мочевых путей (абсцессы почек, пиелонефриты), а также маститы, остеомиелиты, артриты, менингиты, перитониты и др.

Наиболее частым источником стафилококкового сепсиса являются инфекции кожи и раневые инфекции, инфекции носоглотки, дыхательных путей, реже — остеомиелиты, болезни мочевыводящих путей. Метастатического происхождения чаще всего бывают абсцессы почек, остеомиелиты, абсцессы легкого, артриты, эндокардиты, перикардиты, менингиты, абсцессы мозга и др.

Стафилококковый сепсис протекает в следующих основных формах: быстротекущая форма с бактериемией, токсемией и абсцедированием, острый сепсис с более медленным течением и образованием метастазов, подострый сепсис с непостоянной бактериемией, стафилококковый эндокардит, подострый стафилококковый эндокардит. Разнообразный характер септических состояний стафилококковой этиологии определяет тактику антибиотикотерапии. Применяют антибиотики в массивных дозах и длительно на основании изучения чувствительности возбудителя. Необходимо удаление основного очага инфекции под защитой антибиотикотерапии (оперативное вмешательство, дренаж и т. д.), другие лечебные меры, направленные на нормализацию кровообращения, детоксикацию, повышение защитных реакций организма и т. д.

На стафилококки, не образующие пенициллиназу (чувствительные к бензилпенициллину), действуют: бензилпенициллин (0,01—0,3 мкг/мл), тетрациклины (0,5—3 мкг/мл), левомицетин (1,6 мкг/мл), эритромицин (0,3—0,75 мкг/мл), новобиноин (0,3—3 мкг/мл), ванкомицин (1—3,5 мкг/мл), фузидин (0,05—1 мкг/мл), стрептомицин (2—25 мкг/мл), бацитрацин (0,05—5 мкг/мл). В отношении пени-

циллиназообразующих (устойчивых) стафилококков препаратами выбора являются полусинтетические пенициллины оксациллин и др. (0,2—0,9 мкг/мл), метициллин (1,2—3,2 мкг/мл), а также макролиды и другие антибиотики.

При выборе терапии следует иметь в виду большое число форм стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину (до 80%), тетрациклинам (до 50%), левомицетину (до 20%), стрептомицину (до 75%).

На основании изучения чувствительности микрофлоры у данного больного назначают антибиотик (лучше сочетание препаратов), исходя из желательности осуществления бактерицидного эффекта в организме с учетом возможности образования устойчивых форм в процессе лечения. Лечение должно быть длительным — не менее 3—4 недель, иногда до 2—3 месяцев. Целесообразно первые 2 недели вводить препараты парентерально.

При чувствительных возбудителях препаратом выбора является бензилпенициллин. Максимальные дозы, применяемые зарубежными авторами, — 20 000 000—40 000 000 ЕД, для грудных детей и детей раннего возраста — 3 000 000—10 000 000 ЕД в виде капельных внутривенных введений. При отсутствии лечебного эффекта необходимо искать источник инфекции (абсцессы, метастазы) или менять антибиотик.

Введение огромных доз бензилпенициллина — до 120 000 000—200 000 000 ЕД в сутки при пенициллиназообразующих стафилококках, практиковавшееся некоторыми зарубежными авторами, не может быть признано обоснованным и не дает лечебного эффекта.

В зависимости от результатов изучения чувствительности стафилококков применяют бензилпенициллин либо полусинтетические пенициллины. Используют также различные антибиотики резерва — ванкомицин, новобиоцин, канамицин, тетрациклин, олеандомицин, эритромицин и различные сочетания препаратов.

Менингококковая этиология. Менингококки могут быть причинами инфекций носоглотки (тонзиллиты, риниты, синуситы, отиты, катары, ларинготрахеобронхиты), конъюнктивитов, менингитов.

Источником менингококкового сепсиса чаще всего являются катары дыхательных путей, синуситы, реже отиты, остеомиелиты. Наблюдается метастазирование инфекции из первичного очага в менингеальные оболочки, глаза, эндокард, миокард, перикард, почки.

Клинически заболевание может протекать в следующих формах: бактериемия, осложняющая локальную инфекцию с картиной менингита: острый сепсис с симптомами менингита и без них, подострый менингококковый сепсис, протекающий подостро или хронически с метастазированием (менингиты, артриты), эндокардиты (острое или подострое течение с метастазами).

Менингококки чувствительны к сульфонидам, бензилпенициллину (0,015—0,9 мкг/мл), стрептомицину (1—25 и более мкг/мл), эритромицину (0,05—5 мкг/мл), тетрациклину (0,01—1 мкг/мл), левомицетину (0,5—10 мкг/мл).

Основным лечебным препаратом является бензилпенициллин в максимальных дозах. За рубежом детям его применяют капельно в дозах от 4 000 000 до 30 000 000 ЕД в сутки (500 000—600 000 ЕД/кг), взрослым максимальные дозы — до 40 000 000 ЕД в сутки.

Не рекомендуется комбинировать бензилпенициллин с тетрациклинами из-за возможности антагонистического эффекта.

Септические заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами. Кишечные и паракишечные палочки, аэробактер различных типов могут быть причиной инфекций мочевых путей, простатитов, холангитов, холециститов, перитонитов, энтеритов, раневых инфекций, абсцессов легкого, менингитов.

Основным источником септических процессов могут являться инфекции мочевых и желчных путей, желудочно-кишечного тракта, раневые инфекции. Возможно метастазирование инфекций желчных путей, печени, менингеальных оболочек, легких, мозга.

Колисепсис может протекать в виде острого процесса с симптомами шока или без него, редко в форме эндокардита.

Антибиотикотерапия основывается на результатах изучения чувствительности микроорганизмов — возбудителей. Применяют сочетание тетрациклина со стрептомицином, канамицином, полимиксин, ампициллину. Бензилпенициллин неэффективен. Многие штаммы кишечной палочки чувствительны к ампициллину (МПК составляет 0,5—12 мкг/мл), аэробактер — резистентен. Стрептомицин подавляет рост штаммов кишечной палочки и аэробактера в концентрации 5—25 мкг/мл, левомицетин и тетрациклин — в концентрации 1—15 мкг/мл, минимальная подавляющая концентрация канамицина в отношении большинства штаммов кишечной палочки и аэробактера составляет 5—15 мкг/мл (до 40 мкг/мл). Препараты полимиксина активны в отношении данных возбудителей в концентрациях от 0,5—4 до 20 мкг/мл.

Продолжительность антибиотикотерапии 2 недели. Лечение продолжают 3—8 дней после снижения температуры и получения повторных отрицательных гемокультур.

Септические заболевания, вызванные фридлендеровскими бактериями (клебсиеллами). Микроорганизмы этой группы являются возбудителем заболеваний ЛОР-органов (синуситы, отиты, риниты), дыхательных путей (пневмонии, бронхоэктазы, эмпиемы), реже заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, раневых инфекций, остеомиелитов, менингитов. Основным источником септических процессов — отиты, пневмонии, инфекции желчных и мочевых путей с метастазированием в легкие, эндокард, костную ткань. Сепсис данной этиологии протекает в форме бактериемии на фоне фридлендеровской пневмонии, острого сепсиса, реже в виде острого эндокардита. Клебсиеллы чувствительны к стрептомицину (3,1—6,2 мкг/мл), левомицетину, тетрациклину (1,5—6,4 мкг/мл), канамицину (2,5—7,5—60 мкг/мл), полимиксину (1,8 мкг/мл), цефалотину (1,5—6,2 мкг/мл и более).

Лечение фридлендеровского сепсиса строится на тех же принципах, что и при пневмониях данной этиологии (см. стр. 268).

Протейная этиология. Микроорганизмы данной группы являются возбудителями заболеваний желудочно-кишечного тракта (энтериты, пищевые отравления), бронхоэктатической болезни, эмпием, хронических заболеваний мочевых путей, кожных заболеваний, отитов и как их следствие — менингитов. Наиболее частым источником септических процессов являются инфекции мочевых путей, желчных путей, хронический отит.

Как правило, на микроорганизмы группы протей слабо действует большинство антибиотиков. Чувствительность варьирует в зависимости от вида и штамма микроорганизма. Наиболее активными в отношении данного возбудителя (всех его видов) являются канамицин и гентамицин.

При *Proteus mirabilis* эффективен ампициллин, но этот антибиотик не обладает лечебным действием при процессах, вызванных *P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. rettgeri*. При этих типах протейной инфекции после изучения чувствительности применяют канамицин, левомицетин, стрептомицин, в отношении некоторых штаммов активен новобноцин.

Септические заболевания, вызванные синегнойной палочкой. Синегнойная палочка устойчива почти ко всем антибиотикам, она может являться причиной многих заболеваний мочевых путей, женской половой сферы, кожных покровов, ЛОР-органов, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта (особенно у детей), перитонитов, желчных путей, глазных инфекций, менингитов, артритов и др.

Источником септического процесса могут быть инфекции мочевых путей (с метастазами в менингеальные оболочки, почки, кости, суставы). Сепсис, вызванный синегнойной палочкой, может протекать остро с явлениями шока, кишечными кровотечениями, некрозами кожи, агранулоцитозом и тромбоцитопенией, реже в виде эндокардита, приводящего более чем в 90% случаев к летальному исходу.

Синегнойные палочки чувствительны к полимиксинам, гентамицину, карбенициллину, однако встречаются резистентные и к этим антибиотикам штаммы. К тетрациклину, стрептомицину, канамицину и левомицетину устойчивы 80—100% штаммов.

Исходя из данных чувствительности, препаратами выбора можно считать полимиксины, применяемые в максимальных дозах, гентамицин, карбенициллин в высоких дозах, при чувствительности возбудителя — другие антибиотики, их сочетания.

Прогноз при сепсисе данной этиологии неблагоприятен.

Септические заболевания, вызванные палочкой инфлюэнцы. Данный микроорганизм может являться возбудителем заболеваний ЛОР-органов (фарингиты, синуситы, отиты), дыхательных путей (хронические бронхиты, бронхопневмонии, эмпиемы), менингитов, артритов.

Источником септического процесса часто бывают поражения ЛОР-органов, инфекций, дыхательных путей (с метастазами в менингеальные оболочки, эндокард, реже — перикард и кожу).

Сепсис протекает в острой и подострой форме, в виде подострого эндокардита. Средством выбора, как и в случае менингита данной этиологии, являются препараты левомицетина, при наличии чувствительности — ампициллин. Иногда применяют сочетание бензилпенициллина в максимальных суточных дозах и стрептомицина. Рекомендуют также тетрациклин, эритромицин, сочетания левомицетина, тетрациклина, ампициллина со стрептомицином.

Анаэробная этиология. Патогенные анаэробы (различные клостридии, образующие многочисленные токсины и энзимы, обладающие летальным, некротизирующим, гемолизирующим действием) являются возбудителями раневых инфекций, заболеваний желчных путей, перитонитов, энтеритов, менингитов, абсцессов мозга.

Источниками септического процесса могут быть инфекции женских половых органов (септический аборт), раневые инфекции, заболевания желчных путей, реже — отиты и мастоидиты, осложнения после оперативных вмешательств на желчных путях и кишечнике.

Химиотерапия применяется в общем комплексе лечения: пенициллин 600 000—1 000 000 ЕД в сутки (до 20 000 000 ЕД), тетрациклин — парентерально и внутрь в высоких дозах. Основное лечение хирургическое; вводят также специфический антитоксин.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бронхиты. Острые бронхиты чаще всего вызываются различными вирусами, вторичная инфекция — стрептококковой, стафилококковой, пневмококковой этиологии. Хронические бронхиты вызываются палочкой инфлюэнцы, пневмококком, реже стафилококком, стрептококком, протеем, синегнойной палочкой. Более чем в половине случаев этиологическим фактором является ассоциация микроорганизмов. Палочка инфлюэнцы чувствительна к бензилпенициллину (0,5—2,5 мкг/мл), феноксиметилпенициллину (4—16 мкг/мл), ампициллину (0,2—1,6 мкг/мл), стрептомицину (1,5—12 мкг/мл), тетрациклину (0,5—5 мкг/мл), левомицетины (0,7—10 мкг/мл), эритромицину (1—8 мкг/мл). Пневмококки, как правило, сохраняют чувствительность к бензилпенициллину, в редких случаях устойчивы к тетрациклинам.

Суперинфекции при хронических бронхитах, вызванных стафилококком, протеем, кишечной и синегнойной палочками, наблюдаются сравнительно редко.

При обострениях хронического процесса антибиотикотерапию проводят краткосрочными курсами (очень эффективны аэрозоли). Длительные курсы лечения рекомендуются в осенне-зимний период. Антибиотиками выбора при хронических бронхитах являются тетрациклин и ампициллин.

Тетрациклин при прерывистых курсах назначают по 1—2 г в сутки (длительность лечения от 1 до 3 недель), при продолжительных курсах лечения 0,5—0,75—1 г ежедневно.

Ампициллин. При прерывистом курсе суточная доза от 1 до 4 г. Доза 1 г обеспечивает результат, который соответствует достигаемому при применении той же дозы тетрациклина. При назначении до 4 г эффект ампициллина часто превосходит тетрациклин. Назначая высокие дозы ампициллина, удается купировать тяжелые обострения хронических бронхитов при отсутствии эффекта от других антибиотиков (тетрациклин, левомицетин, бензилпенициллин, стрептомицин). При длительных курсах ампициллина применяют в суточной дозе 1—1,5 г и более.

Феноксиметилпенициллин в суточной дозе 1—3 г дает меньший эффект, чем тетрациклин.

Левомицетин (суточная доза — 2 г) обеспечивает хороший эффект при кратковременной терапии обострений. Применяют также внутримышечно сочетание бензилпенициллина (1 000 000—4 000 000 ЕД в сутки) и стрептомицина (1 г в сутки). Эритромицин и олеандомицин менее эффективны, чем тетрациклин.

В результате антибиотикотерапии хронических бронхитов наступает субъективное и объективное улучшение, уменьшение отделения мокроты, ослабление кашля, снижение числа рецидивов и сроков госпитализации больных. При тяжелых поражениях тканей бронхов и легких не удается достигнуть хорошего эффекта, но процесс может стабилизироваться.

Бронхоэктатическая болезнь. Значение антибиотикотерапии главным образом в воздействии на сопутствующие процессы: бронхопневмонии, пневмонии, абсцессы и гангрену легких, в пред- и послеоперационной подготовке больных.

Назначают следующие антибиотики: бензилпенициллин в больших дозах, ампициллин, стрептомицин, левомицетин, тетрациклин. Длительность лечения составляет 10—14 дней. Более длительные курсы

не рекомендуются из-за опасности возникновения устойчивых штаммов возбудителей.

Пневмонии и бронхопневмонии. Этиологическими факторами при бронхопневмониях являются: пневмококк, палочка инфлюэнцы, стафилококки и стрептококки, часто смешанные инфекции, при пневмониях — пневмококки, стафилококки, реже — бактерии Фридендлера, очень редко — палочка инфлюэнцы, стрептококки, кишечная палочка, энтерококки.

Лечение пневмонии должно начинаться в ранние сроки, проводиться в достаточных дозах и необходимой продолжительности на основании определения этиологического фактора заболевания. Неудачи антибиотикотерапии могут быть связаны с устойчивостью возбудителя к данному антибиотику, суперинфекцией, осложнениями, связанными с механической обтурацией бронхов, аспирацией инфицированных тканей.

Терапия бронхопневмоний может представлять трудности при наличии смешанной инфекции или при устойчивости возбудителей к антибиотикам. В зависимости от чувствительности возбудителя применяют следующие антибиотики: сочетание пенициллина со стрептомицином, ампициллин, тетрациклин, левомицетин. Показан аэрозольный метод терапии.

Пневмонии пневмококковой этиологии. Эффективность антибиотикотерапии зависит от возраста больных (особенно тяжело протекает у грудных детей и лиц старше 60 лет), выраженности бактериемии, срока начала лечения, сопутствующих заболеваний.

Бензилпенициллин остается антибиотиком выбора при лечении этих пневмоний, давая выраженный эффект в течение 1—2 суток терапии. Антибиотик вводят внутримышечно в суточной дозе 1 200 000—1 600 000 ЕД. Рекомендуют сочетать введение калиевой и новокаиновой солей бензилпенициллина. При коллапсе бензилпенициллин вводят внутривенно в дозе 1 000 000—2 000 000 ЕД в сутки. Применяют также различные формы бициллина и их сочетание с новокаиновой солью бензилпенициллина.

Пенициллины для перорального введения назначают в дозе 400 000 ЕД (250—280 мг) через каждые 6 часов лишь при легких формах пневмоний. Антибиотикотерапия пневмоний должна продолжаться 3 дня после нормализации температуры.

Другие антибиотики (макролиды, тетрациклин, левомицетин) менее эффективны, и часто при их применении сроки нормализации температуры растягиваются. Эти препараты назначают в случае устойчивости возбудителя к бензилпенициллину или непереносимости препарата у данного больного.

Пневмонии стрептококковой этиологии встречаются у взрослых крайне редко, несколько чаще у детей после перенесенных заболеваний вирусной этиологии. Лечение аналогично принятому при пневмококковых пневмониях, обычно лишь более длительно (10—14 дней).

Пневмонии стафилококковой этиологии. В последние годы возросло значение пневмонии стафилококковой этиологии, которые могут носить абсцедирующий характер. Особенно часто такие пневмонии развиваются вслед за пиодермией у детей первых месяцев жизни. Стафилококковые пневмонии бывают первичного или вторичного характера у детей и взрослых, в частности после гриппа и других вирусных заболеваний, операций и др.

Антибиотикотерапию стафилококковых пневмоний проводят длительно, причем сразу назначают большие дозы препаратов. Бензилпенициллин является препаратом выбора при пневмониях, вызванных чувствительными к антибиотику стафилококками. Его назначают в суточной дозе 2 000 000—5 000 000 ЕД (до 10 000 000—20 000 000 ЕД).

При устойчивых к бензилпенициллину стафилококках назначают полусинтетические пенициллины — метициллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и др. Вначале эти препараты целесообразно назначать парентерально, а затем внутрь.

До получения результатов изучения чувствительности возбудителей предлагают применять сочетание бензилпенициллина с одним из полусинтетических пенициллинов. Для терапии стафилококковой пневмонии используют также тетрациклины, левомицетин, эритромицин, олеандомицин, новобиноцин, ванкомицин, канамицин.

Показана длительная антибиотикотерапия (продолжительность лечения до 4—6 недель) с целью предупреждения и снижения числа рецидивов, осложнений и поздних метастазов.

Пневмонии, вызванные фридлендеровскими бактериями, встречаются в последние годы реже других форм пневмоний, однако они могут приводить к тяжелым осложнениям (абсцесс легкого, плевропневмония). Антибиотикотерапия должна начинаться возможно раньше. Основным лечебным препаратом — стрептомицином (внутримышечно до 2 г в день) в сочетании с левомицетином (внутри до 3 г в сутки) или тетрациклином (внутри 1—2 г в сутки). Курс лечения 10—14 дней. Пенициллин не только неэффективен, но и противопоказан. Несмотря на антибиотикотерапию, летальность остается высокой.

Пневмонии, вызываемые палочкой инфлюэнцы, кишечной палочкой, синегнойной палочкой, протеем и энтерококками. При пневмониях, вызванных кишечной палочкой и палочкой инфлюэнцы, применяют сочетание левомицетина и стрептомицина (или тетрациклина), ампициллина, при энтерококковой этиологии — ампициллина или тетрациклина, при протейной этиологии при чувствительности возбудителя применяют сочетание левомицетина и стрептомицина, ампициллина. При пневмониях, вызванных синегнойной палочкой, вводят препараты полимиксина, карбенициллина.

Хронические пневмонии чаще всего бывают стафилококковой этиологии, реже вызываются пневмококком, стафилококком, бактериями Фридлендера; как правило, инфекция смешанная. Антибиотикотерапия этих форм затруднена в связи с тяжелыми необратимыми поражениями легочной ткани. Обычно применяют большие дозы соответствующих антибиотиков. Однако положительные результаты при одной антибиотикотерапии наблюдаются лишь у 20% больных.

Пневмонии новорожденных. Этиологически связаны с кишечной палочкой, стафилококками, стрептококками, энтерококками, чаще всего возникают при осложненных родах. Наиболее эффективно парентеральное применение тетрациклинов, сочетание ампициллина с оксациллином.

Эмпиема. Этиологические факторы — чаще всего стафилококки, реже — пневмококки, стрептококки, менингококки, иногда — анаэробы, кишечные палочки, сальмонеллы, синегнойная палочка и протей. Антибиотикотерапия планируется на основании изучения чувстви-

тельности возбудителей, проводится наряду с другими терапевтическими мерами.

Введение антибиотиков в плевральную полость: бензилпенициллин, (100 000—200 000 ЕД и более в объеме 20—50 мл растворителя), метициллин (0,5—1 г), стрептомицин (0,1—1 г), оксациллин и другие препараты изоксазолиновой группы; ампициллин, полимиксин (50—100 мг).

Внутримышечно антибиотик применяют на основании тех же принципов, что и при пневмониях. Длительность лечения от 3 до 10 недель. При преждевременном прекращении лечения возможны рецидивы. Обычно при отсутствии эффекта антибиотикотерапии у детей в течение 2 недель и у взрослых в течение 3 недель переходят к хирургическому лечению.

Острый эндокардит. Чаще всего вызывается золотистым стафилококком, кишечной палочкой, аэробактером, синегнойной палочкой, реже — пневмококками и стрептококками, в единичных случаях — дифтерийными бактериями, клебсиеллами, протеем, менингококками, патогенными грибами.

Для установления этиологического фактора необходимо повторное взятие крови на гемокультуру (через 2—4 часа). Желательно изучение чувствительности выделенного возбудителя проводить не только методом бумажных дисков, но и серийных разведений, определять бактерицидный эффект сыворотки больного в процессе лечения. Антибиотикотерапия эндокардита строится на тех же принципах, что и лечение септических процессов.

До установления этиологического фактора заболевания зарубежные клиницисты рекомендуют начинать лечение с назначения в сутки до 20 000 000 ЕД бензилпенициллина в сочетании с 2 г стрептомицина. Это сочетание является эффективным в 90% случаев.

Стафилококковая этиология. При установлении чувствительности возбудителя к бензилпенициллину зарубежные авторы применяют суточные дозы до 40 000 000 ЕД и более в сочетании со стрептомицином.

При отсутствии эффекта пенициллина и обнаружении пенициллиназообразующего стафилококка рекомендуют полусинтетические пенициллины (метициллин 8—12 г, оксациллин 3—6 г в сутки). Применяют ванкомицин (2—3 г в день), ристоцетин (ристомин), канамицин и др. Длительность терапии 4—6 недель.

Не рекомендуется отдельно назначать бактериостатические препараты (тетрациклин, левомицетин), а также антибиотики, к которым быстро развивается устойчивость возбудителей (стрептомицин, новобиоцин, эритромицин).

Пневмококки, стрептококки, гонококки, менингококки могут быть этиологическим фактором острого эндокардита. Ввиду того что устойчивость этих возбудителей к бензилпенициллину развивается редко, данный препарат является основным лечебным средством. За рубежом применяют суточные дозы от 4 000 000 до 20 000 000 ЕД внутримышечно. Периодически пенициллин вводят внутривенно.

Грамотрицательные микроорганизмы. До получения результатов чувствительности можно применять сочетание канамицина с левомицетином. Лечение продолжают 4—6 недель.

Кишечная палочка. Применяют ампициллин в сочетании со стрептомицином или канамицином, стрептомицин, канамицин, полимиксин с левомицетином или тетрациклином.

Аэробактер. Канамицин в сочетании с другими антибиотиками.

Сальмонеллы. Сочетание стрептомицина, канамицина или полимиксина с левомицетином или тетрациклином, ампициллина со стрептомицином или канамицином.

Протей. В случае поражения *Proteus mirabilis* за рубежом применяют бензилпенициллин — 20 000 000 ЕД и более в сутки или ампициллин (иногда в сочетании с канамицином или стрептомицином), при других формах протей — канамицин в сочетании с левомицетином.

Синегнойная палочка. Полимиксин В, колистин в максимальных дозах, карбенициллин.

Профилактическое применение антибиотиков при эндокардитах показано больным с ревматическими пороками сердца, врожденными пороками сердца, после перенесенного эндокардита.

Показаниями к профилактическому применению антибиотиков при эндокардите служат различного рода воздействия на возможный очаг септической инфекции в носоглотке, мочеполовом тракте, операции на сердце и сосудах.

При заболеваниях в области носоглотки рекомендуется вводить новоканниовую соль бензилпенициллина в суточной дозе 600 000—1 200 000 ЕД вместе со стрептомицином в суточной дозе 1—2 г. При локализации инфекций в мочеполовых путях особенно показан ампициллин внутримышечно в суточной дозе 4—8 г, оксациллин внутримышечно — 3—6 г, ванкомицин внутривенно — 1 г. Предоперационное профилактическое введение антибиотиков не должно быть длительным ввиду опасности отбора устойчивых штаммов микроорганизмов. Антибиотикопрофилактика должна начинаться не ранее чем за 12 часов перед операцией и продолжаться 2—3 дня после вмешательства.

Подострый септический эндокардит. Чаще всего вызывается зеленым стрептококком, иногда негемолизирующим стрептококком, энтерококком.

В целях установления этиологического фактора необходимы повторные посевы для получения гемокультур, впоследствии — определение бактерицидной способности сыворотки в процессе антибиотикотерапии. До получения результатов изучения чувствительности зарубежные авторы назначают бензилпенициллин в суточных дозах 20 000 000 ЕД со стрептомицином в дозе 2 г. В дальнейшем антибиотикотерапия строится на основе количественной оценки чувствительности возбудителя к назначаемому препарату и длительности течения заболевания.

При высокой чувствительности возбудителя к пенициллину (МПК менее 0,1 ЕД/мл) и длительности заболевания менее 1 месяца суточная доза бензилпенициллина для внутримышечного введения составляет от 2 500 000 до 8 000 000 ЕД (1 200 000 ЕД через 4—6—8 часов), иногда внутривенно; назначают также новоканниовую соль бензилпенициллина. Обычно сочетают введение бензилпенициллина со стрептомицином (первые 2 недели 2 г, последующие — 1,5 и 1 г в сутки). Оптимальный курс лечения составляет 3—4 недели.

При среднем уровне чувствительности стрептококков к пенициллину (0,1—1 ЕД/мл) и продолжительности процесса более 1 месяца назначают в сутки 6 000 000—12 000 000 ЕД пенициллина со стрептомицином в дозе 2 г. Дозу стрептомицина через 2—3 недели снижают до 1 г. Длительность лечения 4 недели. При малочувстви-

тельных к пенициллину стрептококках (до 2 ЕД/мл) суточные дозы антибиотика рекомендуют увеличивать до 30 000 000 ЕД.

При септических подострых эндокардитах энтерококковой этиологии за рубежом часто назначают пенициллин в максимальных суточных дозах 40 000 000 ЕД и более. Применение больших, чем 40 000 000 ЕД, доз, практикуемое зарубежными клиницистами, связано с опасностью гиперкалиемии и нейротоксичности. Наряду с пенициллином, как правило, назначают стрептомицин в течение 3 недель в суточной дозе 2 г, затем 1,5 и 1 г. Длительность лечения 1½ месяца и более.

При недостаточной эффективности перечисленных схем лечения, а также при рецидивах рекомендуются повторные курсы с максимальными дозами пенициллина в сочетании со стрептомицином или канамицином, ванкомицином, ампициллином (внутривенно или перорально).

Бактериостатические антибиотики — тетрациклины, левомицетин, эритромицин и др., несмотря на высокую чувствительность к ним возбудителя, не рекомендуются, так как при этом резко возрастает частота рецидивов. Сульфонамиды не применяют.

Профилактика ревматизма. При правильном и достаточно длительном (не менее 10 дней) лечении стрептококковой инфекции в 90—93% случаев предупреждается формирование ревматических заболеваний. Эффективное лечение первой атаки ревматизма пенициллином и особенно препаратами бициллина в 99% случаев предупреждает дальнейшее развитие ревматизма. При развившихся ревматических кардитах прогноз в случае профилактического применения пенициллина значительно улучшается. Начало профилактического применения совпадает с установлением диагноза ревматизма. Рекомендуется 10-дневный курс бициллина внутримышечно ежедневно или через день по 600 000 ЕД, а также пероральные пенициллины — по 200 000—400 000 ЕД в сутки. В дальнейшем вводят бициллины по 1 200 000 ЕД внутримышечно один раз в месяц.

Большой опыт профилактики ревматизма, охватывающий тысячи больных в ряде стран, показывает, что внутримышечное применение пенициллина снижает число рецидивов ревматизма до 0,4%. При применении пенициллина внутрь и сульфонамидов рецидивы наблюдаются от 3 до 5,5% случаев.

Профилактические дозы бициллина для детей до 10 лет — 600 000 ЕД, старше 10 лет — 900 000 ЕД, взрослым — 900 000—1 200 000 ЕД внутримышечно.

При повышенной чувствительности к пенициллину применяют эритромицин (1 г в сутки в течение 10 дней).

Печеночная кома. При данном заболевании цель антибиотикотерапии заключается в подавлении микрофлоры кишечника и снижении аутоинтоксикации, исходящей из кишечника. Антибиотиками выбора являются неомицин, канамицин, паромомицин (мономицин), назначаемые внутрь. Ввиду тяжелого состояния больных препараты обычно вводят через носовой катетер в суточной дозе 6 г (при циррозах печени необходима длительная терапия в суточной дозе 3—4 г). Можно применять и тетрациклин в суточной дозе 2 г.

Холангиты. Вызываются кишечной палочкой, энтерококками, стрептококками, стафилококками, сальмонеллами, синегнойной палочкой, протеем и др. Антибиотиками выбора являются тетрациклины, вначале внутривенно, затем внутрь. Длительность лечения 10 дней после установления нормальной температуры. Хорошие результаты дает

также ампициллин. Применяют левомецетин, бензилпенициллин в суточной дозе 8 000 000—10 000 000 ЕД, стрептомицин и другие антибиотики.

Холециститы. При острых холециститах с показаниями к операции (например, опасность перфорации) антибиотикотерапия применяется для профилактики инфекции при оперативном вмешательстве. Бессистемное назначение антибиотиков при этой форме может усложнить диагностику.

При острых холециститах без явных показаний к операции применяют тетрациклин, ампициллин, пенициллин+стрептомицин, левомецетин, эритромицин, полимиксин В в зависимости от результатов изучения чувствительности возбудителя. Антибиотики вводят парентерально.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Рациональное применение антибиотиков значительно расширяет возможности и улучшает результаты лечения больных в хирургической практике. Антибиотикотерапия в большинстве случаев не может заменить оперативного вмешательства и должна применяться наряду со строгим соблюдением обычной хирургической тактики, правил антисептики и асептики. В каждом случае антибиотики следует применять по строгим показаниям, на основе точного диагноза и этиологического фактора заболевания.

Необходимо начинать антибиотикотерапию в возможно ранние сроки до образования необратимых поражений тканей и органов. Антибиотики назначают в оптимальных дозах и выбирают наиболее рациональный метод введения, учитывая состояние больного: внутривенно — в случае шока, внутримышечно — в послеоперационной стадии; возможно внутриартериальное введение или инстилляцию в полости и ткани.

При выборе метода антибиотикотерапии учитывают возможность побочных влияний препарата. В случае необратимых изменений тканей, когда нет условий для проникновения антибиотика в очаг поражения, антибиотикотерапии должно предшествовать оперативное вмешательство.

Основные случаи применения антибиотиков в хирургии:

1) лечение локализованных ограниченных процессов в ранней стадии (в стадии диффузного воспаления);

2) лечение воспалительных процессов в поздней стадии с целью ограничения пораженных участков и облегчения оперативного вмешательства;

3) предупреждение распространения инфекции и послеоперационных осложнений при оперативном вмешательстве в инфицированных областях;

4) лечение инфекции, локализованной вне области предстоящей операции;

5) создание условий для заживления первичным натяжением при опасности инфицирования.

Этиологическими факторами многих тяжелых инфекций в хирургии могут являться главным образом стафилококки, протей, синегнойная палочка.

Стафилококки. В случае: а) чувствительных к бензилпенициллину стафилококков применяют натриевую соль пенициллина в больших

суточных дозах (5 000 000—10 000 000—20 000 000 ЕД и более) внутримышечно, внутривенно, в виде капельных вливаний, б) устойчивых к бензилпенициллину стафилококков — полусинтетические пенициллины: оксациллин внутримышечно, внутривенно, затем внутривенно (3—4 г в сутки и более), метициллин внутримышечно или внутривенно (4—6 г и более). Применяют также левомецетин, новоблоцин, эритромицин, олеандомицин, тетрациклин, канамицин, ванкомицин, линкомицин и др.

Протейная инфекция. В зависимости от результатов изучения чувствительности — ампициллин (3—5 г в сутки), канамицин, мономицин, левомецетин, стрептомицин.

Синегнойная палочка. Полимиксин В и колистин в максимальных дозах, гентамицин, карбенициллин.

Профилактическое применение антибиотиков. Показаниями к профилактическому применению антибиотиков в хирургии являются: оперативное вмешательство в заведомо инфицированных очагах, общая инфекция в момент операции, ослабление защитных сил организма (авитаминоз, диабет, облучение и т. п.). Профилактическое назначение антибиотиков может служить эффективным дополнением к асептической технике, но не может ее заменить. Антибиотики применяются в следующих случаях:

1) при загрязненных ранах, осложненных переломах, поражении суставов, операциях на желудочно-кишечном тракте, любых операциях при наличии гнойной инфекции;

2) при тяжелых ожогах в стадии септикотоксемии;

3) при пластических операциях (пересадка кожи, костей, сосудов), протезировании при операциях на сердце и сосудах;

4) при оперативных вмешательствах на сердце и в нейрохирургической практике, особенно с использованием гипотермии и аппарата искусственного кровообращения.

Антибиотики профилактически используют для подавления кишечной флоры в предоперационном периоде при операциях на толстой и прямой кишке. Для этой цели применяют неомицин, канамицин, нистатин перорально, а также ректально 2—3—5 дней. Разработаны схемы суточной подготовки кишечника. Однако, по данным ряда авторов, эффект предоперационной подготовки больных в этой области является сомнительным. При хорошей оперативной технике и необходимой обработке стенки кишки в процессе операции результаты не хуже, чем при назначении антибиотиков.

Выбор антибиотиков для профилактического применения должен определяться характером оперативного вмешательства или чувствительностью выделенных возбудителей, если операция проводится в условиях заведомого инфицирования. При операциях грудной клетки следует применять препараты бензилпенициллина, полусинтетические пенициллины (оксациллин, метициллин, ампициллин), эритромицин, олеандомицин, на толстой кишке — канамицин, неомицин, мономицин или полимиксин. Профилактически не рекомендуется применять антибиотики свыше 1—2 суток до операции и свыше 2—4 суток после нее. Назначать каждый препарат надо в лечебных дозах согласно инструкции. При профилактическом назначении антибиотиков целесообразно сочетать с противогрибковыми препаратами (нистатин, леворин или декамин для сосания), а также с витаминами С и группы В. У ослабленных больных профилактическое применение антибиотиков проводится при одновременно общеукрепляющем лечении (переливание крови, белковых препаратов, электролитов).

В случаях операции при наличии стафилококковой инфекции рекомендуется сочетать профилактическое использование антибиотиков с применением стафилококкового анатоксина или введенным гамма-глобулина.

Антибиотики в процессе операции используются для подавления инфекции, попадающей в рану при вскрытии просвета органа, или для борьбы с имеющейся инфекцией при операциях, например развившемся перитоните. Следует учитывать, что введение антибиотиков в виде порошка или концентрированных растворов может вызвать значительное раздражение тканей с последующим образованием сращений.

Порошки антибиотиков рекомендуется применять при операциях в грудной полости (для припудривания культи бронха перед плевризацией), пломбировке ограниченных полостей. В брюшную полость вводят 0,25—0,5% раствор антибиотиков с использованием в качестве растворителя 0,5% раствора новокаина, который несколько замедляет всасывание препаратов из брюшной полости и тем самым пролонгирует их действие.

Выбор антибиотика определяется характером операций. При вмешательствах на сосудах и сердце следует применять полусинтетические пенициллины, эритромицины, олеандомицины (при обнаружении устойчивых стафилококков в посевах из зева у больного). При операциях на желудке, желчных путях используют растворы солянокислого тетрациклина или окситетрациклина, при операциях на толстой и прямой кишке — растворы мономицина, канамицина. Орошение антибиотиками следует проводить повторно в процессе операции при вскрытии полого органа (вливать внутрь его просвета перед наложением швов).

Введение в брюшную полость в конце операции антибиотика, в частности пенициллина и стрептомицина, хотя и широко применяется, обычно недостаточно эффективно.

Применение антибиотиков при лечении гнойно-септических осложнений. Местное применение антибиотиков. Применение антибиотиков при лечении гнойно-септических осложнений предусматривает прежде всего достаточное дренирование гнойного очага. При наличии не-вскрытого гнойного очага применение антибиотиков может лишь маскировать клиническую картину заболевания. Использование антибиотиков для введения в полость абсцесса приводит к оттягиванию сроков оперативного вмешательства и усилению продуктивных процессов, т. е. к образованию стойких инфильтратов, трудно поддающихся лечению. Для наиболее эффективного использования антибиотиков необходимо учитывать чувствительность выделенной микробной флоры к антибиотику, возможность концентрации антибиотика в очаге поражения, общее состояние больного. Этими факторами определяются выбор антибиотика и пути его введения. Чем тяжелее инфекция, тем важнее обеспечить достаточную лечебную дозу антибиотика. Не следует прибегать к назначению малых доз, которые могут вызвать образование антибиотикоустойчивых штаммов микробов. Лечебная суточная доза используемых антибиотиков не должна быть ниже назначаемой внутрь. Введение препарата должно обеспечивать постоянство его концентрации в крови и проводиться равными дозами на протяжении суток. При повышении дозы или изменении пути введения следует учитывать возможное прямое токсическое действие препарата и принимать соответствующие профилактические меры. Например, при назначении стрептомицина для

Внутривенозного введения следует обязательно одновременно вводить хлористый кальций во избежание подавления функции дыхательного центра. Если чувствительность микробной флоры до начала лечения неизвестна, лучше начинать с использования препаратов, к которым медленно образуются устойчивые формы микробов, например в комбинации олеандомицина с тетрациклином (олететрин), левомицетином, полусинтетических пенициллинов. При получении результатов изучения чувствительности назначение антибиотиков соответственно корректируется. Чувствительность микробной флоры в процессе лечения, особенно при длительном применении антибиотиков, нужно определять повторно. Лечение антибиотиками следует проводить до ликвидации причины, обусловившей их назначение (рассасывание инфильтрата, нормализация мочи при пиелите, рассасывание пневмонического очага в легком и т. п.). Антибиотики отменяют одновременно. Постепенное снижение дозы приведет лишь к образованию устойчивых форм, если инфекция не была ликвидирована.

Для внутриорюшного, внутриплеврального введения, как и для местного применения на раневую поверхность, антибиотики используют под контролем определения чувствительности. Местно для лечения ран применяют синтомициновую эмульсию (0,25—0,5%), растворы и мази, содержащие неомицин (0,25—0,5%), полимиксин (10 000—20 000 ЕД препарата на 1 мл растворителя или 1 г мазевой основы), водные и мазевые 0,25% препараты грамицидина. При вялых инфицированных ранах полезны комбинации полимиксина с грамицидином. Не рекомендуется использовать местно препараты пенициллина, эритромицина, стрептомицина, так как легко возникают устойчивые к ним формы возбудителей. При местном применении антибиотиков на рану могут наблюдаться аллергические реакции (гиперемия, боль, зуд, кожные высыпания), которые проявляются у лиц, страдающих аллергией к антибиотику. Не рекомендуется пользоваться концентрированными растворами антибиотиков, так как при этом не только подавляется рост микробной флоры, но и задерживается развитие грануляций. При внутриполостном введении концентрированные растворы антибиотиков могут оказывать токсическое действие.

Ниже представлены общие принципы применения антибиотиков при некоторых наиболее тяжелых формах гнойной хирургической инфекции (см. также «Септические заболевания»).

Гнойная инфекция мягких тканей и костей. Ф у р у н к у л, ф у р у н к у л е з, к а р б у н к у л. Этиология: вызываются стафилококками, реже стрептококками, протеем, синегнойной или кишечной палочкой.

При неосложненном фурункулезе принимают обычные хирургические меры. Антибиотикотерапия показана при локализации фурункулов в области головы и осложнения (флегмона, лимфангоит, лимфаденит, тромбоз флебит с метастазами). Назначают массивные дозы бензилпенициллина, метициллина, тетрациклина, левомицетина. При фурункулезе, помимо общеукрепляющего лечения, применяют антибиотикотерапию в больших дозах на основании изучения чувствительности возбудителя. Те же антибиотики находят применение и при карбункулах (иногда обкалывание антибиотиками вокруг места поражения). При гидрадените применяют пенициллин, тетрациклин, левомицетин внутримышечно, внутрь, а также местно (обкалывание пенициллином — 50 000—200 000 ЕД).

Ф л е г м о н а. Возбудители: стрептококки, стафилококки, реже дифтероиды, протей, синегнойная палочка, анаэробы. При начинаю-

щейся флегмоне показано общее и местное применение соответствующих этиологическому фактору антибиотиков. В более поздних случаях — хирургические меры под защитой антибиотиков.

П а н а р и ц и и. Этиологический фактор; стафилококки, реже стрептококки и синегнойная инфекция. Основное лечение оперативное. Назначают пенициллин, полусинтетические пенициллины, левомицетин, эритромицин, внутримышечно, внутрь, иногда местно.

Л и м ф а н г и т ы, л и м ф а д е н и т ы. Возбудители: стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, реже пневмококки. Антибиотикотерапию с использованием соответствующих активных препаратов применяют в ранней и последующей стадиях процесса наряду с хирургическим и общим лечением.

О с т р ы й о с т е о м и е л и т. Чаще всего возбудителем являются стафилококки (80—95%), стрептококки (5—10%, у детей раннего возраста до 60%), в отдельных случаях — сальмонеллы, пневмококки, протей, кишечная и синегнойная палочки, энтерококки, анаэробы и др.

На результат лечения оказывают решающее влияние ранняя диагностика, начало лечения, локализация процесса. Изучают чувствительность возбудителей, выделенных из гнойного очага, гемокультур и на основании результатов выбирают антибиотик.

В случае чувствительности возбудителя пенициллин является препаратом выбора. Его назначают в дозах 6 000 000—10 000 000—20 000 000 ЕД в сутки внутривенно, иногда бензатин-пенициллин (бициллин) внутримышечно.

При устойчивых к пенициллину формах вводят оксациллин и метициллин в максимальных дозах, линкомицин, фузидин. До получения результатов изучения чувствительности возбудителей рекомендуется бензилпенициллин сочетать с одним из полусинтетических пенициллинов (оксациллин, метициллин). В случае грамотрицательной флоры назначают левомицетин, стрептомицин, канамицин, ампициллин. Длительность лечения обычно составляет 3—6 недель. Применение антибиотиков резко снизило летальность при остеомиелитах, септические осложнения, переход в хроническую форму.

Х р о н и ч е с к и й о с т е о м и е л и т. Антибиотикотерапия играет подсобную роль. Оперативные вмешательства проводятся под защитой рациональной антибиотикотерапии. Местно используют различные формы — «пломбы», «губки», инстилляциии. В дренажах вводят растворы левомицетина, тетрациклина, неомицина, эритромицина, пенициллина, стрептомицина, канамицина, бацитрацина, полимиксина, линкомицина.

Г н о й н ы е а р т р и т ы обычно гематогенно-метастатического или травматического происхождения. Возбудители: главным образом стафилококки, стрептококки, пневмококки, гонококки, менингококки, кишечная палочка, бруцеллы, анаэробы и др. В зависимости от результатов изучения чувствительности назначают: бензилпенициллин (3 000 000—7 000 000 ЕД в сутки), при устойчивых к бензилпенициллину формах — полусинтетические пенициллины, эритромицин, канамицин, тетрациклин, левомицетин, стрептомицин. Лечение продолжается 3—4 недели. После исчезновения симптомов заболевания препараты вводят еще в течение 5 дней. Для этих антибиотиков (за исключением эритромицина) характерно достаточное проникновение в синовиальную жидкость при введении.

Помимо системного назначения, применяют внутрисуставное введение антибиотиков. Пенициллин вводят в растворе с концентрацией

100 000 ЕД/мл, оксациллины — 10 мг/мл, метициллины — 5—50 мг/мл, стрептомицины — 50 мг/мл, полимиксин — 1 мг/мл, неомидин — 50 мг/мл, бацитрацин — 500 ЕД/мл. Объем вводимой жидкости обычно составляет 2 мл, что должно соответствовать примерно половине выведенной из полости сустава жидкости.

Гнойная инфекция полости черепа. Абсцесс мозга. Чаще всего абсцессы мозга имеют гематогенно-метастатическое (при первичном отите, мастоидите, синусите, остеомиелите) или травматическое происхождение. Наблюдается смешанная микрофлора (стафилококки и анаэробные стрептококки, аэробные стрептококки, пневмококки, реже менингококки), кишечная палочка, протей, синегнойная палочка и др.

Антибиотикотерапия: бензилпенициллин внутримышечно или внутривенно в суточной дозе 8 000 000—20 000 000 ЕД, стрептомицины — 2 г в сутки внутримышечно. Внутривенно вводят тетрациклины, левомицетин и другие антибиотики (в соответствии с чувствительностью возбудителя).

Местные инстилляции в полости абсцесса: натриевая соль пенициллина в количестве 5000 ЕД (максимум 10 000 ЕД) при концентрации растворов не более 1000 ЕД/мл, стрептомицины — 10 мг (максимум 50 мг). Интравентрикулярное или интратекальное введение антибиотиков применяют при угрозе распространения процесса. Возможно нейротоксическое действие пенициллина и стрептомицина при местном введении. Антибиотикотерапия играет подсобную роль, основное лечение — нейрохирургические вмешательства.

Гнойная инфекция грудной полости. Абсцесс легкого. В большинстве случаев этиологическим фактором является смешанная флора (стафилококки, стрептококки, бактерии Фридендера, пневмококки, колибактерии), при гангрене легкого, кроме того, палочка инфлюэнцы, возбудители фузоспирохетоза, протей, синегнойная палочка, анаэробные микроорганизмы. Антибиотикотерапия строится на основе изучения чувствительности возбудителей, использования антибиотиков в максимальных дозах.

Применяют следующие антибиотики: бензилпенициллин (в сутки 2 000 000—5 000 000 ЕД и более) в сочетании со стрептомицином (в сутки 1—2 г), тетрациклины, левомицетин, оксациллин, метициллин, бициллин.

Помимо системного назначения антибиотиков, их широко применяют местно путем эндобронхиальных или интратрахеальных инстилляций, введения в полость абсцесса в виде аэрозолей. Длительность лечения 4—6 недель и более. Целесообразно повторное изучение чувствительности и изменение метода лечения при отсутствии эффекта.

Гнойная инфекция брюшной полости. Перитониты. Характер микрофлоры зависит от причины перитонита: при перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта (желудок, двенадцатиперстная кишка) отмечается грамположительная кокковая флора, при перфорации аппендикса и других участков кишечника — грамотрицательные микроорганизмы, анаэробы. Основные возбудители: энтерококки, стрептококки (как аэробные, так и анаэробные), стафилококки, клостридии, кишечные палочки, аэробактер, бактероиды, протей, синегнойная палочка и др.

Хирургическое вмешательство является основным методом.

При установлении показаний к оперативному лечению немедленно начинают антибиотикотерапию (парентерально). Выбор антибиотика основан на выделении возбудителя и изучении его чувствительности.

Пенициллин в суточной дозе 6 000 000—10 000 000 ЕД вводят внутривенно (менее эффективно внутримышечное введение), стрептомицин — внутримышечно — 1—2 г в сутки, тетрациклин, левомицетин — внутривенно. Применяют также ампициллин, полимиксины.

Что касается введения некоторых антибиотиков внутрибрюшинно (неомицин, стрептомицин, полимиксин), то существует опасность осложнений (кумуляция, возможность слипчивых процессов). Для предупреждения этих явлений необходимо применять раствор с рН 7,2—7,4 и определенные дозы антибиотиков: бензилпенициллин — 100 000—200 000 ЕД, стрептомицин — 0,5—1 г (25—50 мг/мл); канамицин или неомицин — 0,25—0,5 г (2,5 мг/мл); полимиксины — 15—50—100 мг (1 мг/мл). Местное применение тетрациклинов и левомицетина не рекомендуется.

При одном лишь интраперитонеальном введении препаратов ввиду быстрого всасывания не удастся поддержать высокие концентрации, поэтому необходимо парентеральное применение антибиотиков, обеспечивающих достаточные концентрации и в брюшной полости.

Гнойные панкреатиты. Бактериальные инфекции поджелудочной железы чаще всего носят вторичный характер. Возбудители: кишечная палочка, стафилококк, стрептококк, энтерококк, аэробактер, сальмонеллы, клостридии, реже — шигеллы и др.

Целью антибиотикотерапии при первичном бактериальном панкреатите является предупреждение вторичных осложнений. Антибиотиками выбора являются тетрациклины, особенно для внутривенного введения (в дозах 0,25 г 2 раза в сутки), сочетание бензилпенициллина (1 000 000 ЕД) и стрептомицина (1—2 г в сутки) внутримышечно. Помимо антибиотикотерапии, проводится обычное лечение.

Абсцесс печени. Основными источниками абсцесса печени являются инфекции желчных путей, аппендициты, колиты, панкреатиты, травмы печени. Этиологический фактор: кишечная палочка, стафилококки, протей, аэробактер, реже — энтерококки, зеленящий стрептококк, в отдельных случаях — синегнойная палочка, пневмококки и др.

Помимо оперативного лечения, необходимы антибиотики в больших дозах (тетрациклин, левомицетин, стрептомицин, пенициллин).

Раневые инфекции. Этиологический фактор: стафилококки, синегнойная палочка, протей, кишечная палочка, стрептококки, анаэробы, часто смешанная микрофлора. Течение инфекции зависит от множества факторов, связанных с характером возбудителя, пораженных тканей, сопротивляемостью организма больного. Основное лечение хирургическое. Антибиотикотерапия показана при тяжелых ожогах, шоке, открытых переломах, поражении органов, недоступных для вмешательства. Применяют различные препараты (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, левомицетин и др.), главным образом системно (парентерально и внутрь), иногда в сочетании с местной аппликацией. Местное применение антибиотиков в области свежих ран не рекомендуется.

Ожоговая болезнь и отморожения. При ожоговых поражениях наиболее часто обнаруживаются стафилококки, синегнойная палочка, стрептококки, кишечные палочки, протей, энтерококки, дифтерониды, анаэробы и др. Ожоговая болезнь может осложняться также пневмонией, флегмонами, газовой инфекцией, рожистой инфекцией и др., что определяет характер антибиотикотерапии.

В качестве профилактики и развития осложнений рекомендуются пенициллин в больших дозах (10 000 000—30 000 000—40 000 000 ЕД

в сутки) вначале в виде капельных вливаний в сочетании со стрептомицином (1—2 г в сутки) в течение 4—8 дней, затем тетрациклин, левомицетин и другие антибиотики на основании изучения чувствительности возбудителей.

Показания к местному применению антибиотиков зависят от характера течения процесса. Предложены различные лекарственные формы для местной аппликации: гели с антибиотиками и стероидами, пудры, аэрозоли, мази на безжировой основе с бацитрацином (500—1000 ЕД в 1 г), неомицином (5 мг в 1 г), полимиксином В (1 мг в 1 г) левомицетином (0,25 мг в 1 г) и др.

Антибиотикотерапия при отморожениях построена на тех же принципах, что и лечение ожогов.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Общие принципы применения антибиотиков в акушерстве и гинекологии такие же, как и в хирургии (см. «Хирургические заболевания»). Профилактическое применение антибиотиков должно быть строго обоснованным и служить дополнением к соблюдению асептической техники. Показаниями к антибиотикопрофилактике в акушерстве служат:

1) опасность инфицирования при родовспомогательных, внутриматочных вмешательствах, многократных исследованиях влагалища, разрывах шейки матки;

2) продленный период родов (от 24 до 36 часов) и преждевременный разрыв пузыря;

3) кесарево сечение и опасность инфекции, разрывы матки;

4) лихорадочное состояние в периоде родов (стафилококковые и стрептококковые инфекции — ангины, фурункулы, панариции, фолликулезы, пиелонефриты, холециститы, сопровождающие роды рожистое воспаление, скарлатина и др.).

5) сифилитическая или гонорейная инфекция;

6) оперативные вмешательства на промежности, влагалище и шейке матки в послеродовом периоде;

7) инфекции мочевых путей, сопровождающиеся бактериурией.

Применение антибиотиков не показано при нормальном течении родов. Показанием к применению антибиотиков в этом случае являются ревматизм в анамнезе или пороки сердца.

В гинекологической практике профилактическое применение антибиотиков показано при оперативных вмешательствах в брюшной полости и влагалище, при опухолях придатков, пластических операциях.

Выбор антибиотика для профилактики может быть основан на знании возможной этиологии процесса, локализации очага инфекции. Чаще всего антибиотики применяют парентерально или внутрь, реже местно; рекомендуется комбинировать препараты. Следует избегать назначения антибиотиков в периоде беременности, особенно тех препаратов, которые проникают через плацентарный барьер и могут оказывать тератогенное действие.

Вульвовагиниты. Вызываются стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой, энтерококками, трихомонадами, грибами рода *Candida*, реже — микобактериями туберкулеза и актиномицетами.

При поверхностных процессах показано местное применение соответствующих антибиотиков, при более глубоких — системное назна-

чение. При вульвовагините у девочек (возбудители — гонококки, стрептококки, стафилококки, кишечные палочки, трихомонады, грибы рода *Candida*) применяют пенициллин, тетрациклин, левомецетин, нистатин. Продолжительность терапии 4—5 дней.

Кольпиты-вагиниты, сопровождающиеся белями, могут быть различной этиологии. Помимо обычной симптоматической терапии, при получении результатов бактериологического исследования назначают соответствующие антибиотики.

Гнойный кольпит может вызываться стафилококком, стрептококком, кишечной палочкой, трихомонадами, грибами рода *Candida*, энтерококком, протеем, синегнойной палочкой. Антибиотикотерапия должна быть основана на знании этиологического фактора. Местно применяют тетрациклин, неомицин, грамицидин и другие препараты в виде вагинальных таблеток, свечей, пудр, а в более тяжелых случаях парентеральное введение антибиотиков или прием внутрь. При кольпитах кандидозной этиологии вводят нистатин в глобулах, амфотерицин В или леворин в виде вагинальных таблеток.

Эндоцервицит (этиологический фактор: стафилококки, гонококки, трихомонады, стрептококки, энтерококки, кишечные палочки, протей и др.). При выяснении этиологии процесса вводят соответствующие антибиотики как местно, так и парентерально или внутрь.

Эндометриты. Гонорейные, послеабортные (этиологический фактор: стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, протей). Процесс может осложняться артритом, пиометритом, метритом, периметритами, перитонитами, сепсисом. Применяют пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, левомецетин парентерально в больших дозах.

Инфекции придатков (сальпингиты, пиосальпинкс, перисальпингиты, абсцессы яичников). Применяют высокие дозы пенициллина парентерально в сочетании со стрептомицином, ампициллин, тетрациклин, левомецетин, метициллин, оксациллин, линкомицин. При лечении хронических процессов (например, при пиосальпинксе) в случае невозможности хирургического вмешательства делают пункции и через дренаж вводят антибиотики: бензилпенициллин (1 000 000 ЕД) + стрептомицин (1 г).

Параметриты вызываются стрептококками, стафилококками, реже кишечной палочкой, очень редко гонококками и микобактериями). В ранние сроки для ограничения инфекции вводят соответствующие возбудителю антибиотики. При образовании абсцесса производят оперативное вмешательство с дренажем под защитой антибиотикотерапии.

Септический аборт (чаще всего смешанной этиологии, обнаруживаются стафилококки, кишечная палочка, стрептококки, энтерококки, протей). Цель антибиотикотерапии — борьба с распространением инфекции, предупреждение развития сепсиса. При неполном или начинающемся аборте, когда возможно симптоматическое лечение, назначают пенициллин (в суточной дозе 2 000 000 ЕД) и стрептомицин (1 г), левомецетин или тетрациклин. При осложненном аборте с распространением инфекции на придатки, параметритах и перитоните применяют антибиотики в больших дозах: пенициллин (натриевая соль) до 6 000 000 ЕД в сутки со стрептомицином (1—2 г), левомецетин, канамицин, мономицин, тетрациклин, линкомицин, ристомицин, ванкомицин, новобиоцин. Необходимо следить за нормальной функцией почек.

Послеродовые осложнения. Эндометриты (вызываются стрептококками, стафилококками, энтерококками, кишечной палочкой, протеем,

может наблюдаться смешанная инфекция). При установлении возбудителя терапию строят на сочетании местного применения антибиотиков с общим, имея целью предупредить распространение инфекции. При послеродовом сепсисе необходима ранняя этиологическая терапия: введение пенициллина, левомецетина, тетрациклина в больших дозах внутривенно (см. «Септические заболевания»).

Мастит (вызывается преимущественно стафилококками, реже стрептококками, кишечной палочкой). Пенициллин применяют на ранних стадиях процесса при чувствительных к нему возбудителях в суточных дозах 5 000 000—10 000 000 ЕД. При стафилококках, устойчивых к пенициллину, вводят оксациллин и метициллин в больших дозах, а также левомецетин, эритромицин, олеандомицин. В поздних стадиях антибиотикотерапия не показана, за исключением септических форм. В период новорожденности противопоказаны сульфонамиды, левомецетин, новобиоцин, стрептомицин, цеомицин и канамицин. Эти антибиотики применяют в данном периоде лишь по витальным показаниям и при невозможности заменить другими препаратами.

УРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Антибиотикотерапия урологических заболеваний должна быть построена на основании знания этиологического фактора процесса (прямая микроскопия бактерий в моче, выделение возбудителя и изучение его чувствительности). Многие антибиотики обеспечивают концентрации препарата в моче, достаточные для осуществления не только бактериостатического, но и бактерицидного эффекта.

Среди основных возбудителей урологических заболеваний чаще всего встречаются кишечные и паракишечные палочки, энтерококки, протей, аэробактер, синегнойная палочка, стафилококки и стрептококки, реже — анаэробы. Часто возбудителем является смешанная флора. Нередко на основной процесс накладывается вторичное микробное инфицирование за счет кокковой флоры, а также патогенных грибов (кандидозы).

Для определения степени инфицирования производят подсчет микроорганизмов, а также лейкоцитов в 1 мл мочи; полученные данные сопоставляют с клиническими симптомами заболевания. Перед выбором схемы антибиотикотерапии необходимо знание точной локализации процесса, изучение чувствительности возбудителя, характера заболевания (острое, хроническое), функционального состояния органов выделения, сопутствующих заболеваний. Особенно следует учитывать возможное нефротоксическое действие антибиотиков. При выборе препарата лучше останавливаться на тех, которые выделяются почками, создавая высокие концентрации в тканях и моче, с учетом реакции мочи, оптимальной для осуществления эффекта данного антибиотика.

Грамотрицательная инфекция. Кишечная палочка. Применяют тетрациклин, левомецетин, канамицин, полимиксины, гентамицин, ампициллин, стрептомицин, сульфонамиды, нитрофураны, неграм.

Аэробактер, клебсиеллы. Обычно назначают левомецетин, канамицин, полимиксин, тетрациклин, стрептомицин.

Протей. Применяют канамицин, ампициллин, левомецетин.

Синегнойная палочка. Наилучшие результаты дает полимиксин, гентамицин, в отношении некоторых штаммов — тетрациклин, стрептомицин, канамицин.

Эффективность перечисленных антибиотиков в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов зависит от штамма. Встречается большое число резистентных форм.

Грамположительная инфекция. Стафилококки, чувствительные к пенициллину. Назначают пенициллин, ампициллин и др.; при устойчивых к бензилпенициллину — метициллин, оксациллин, тетрациклин, левомецетин, канамицин.

Энтерококки. Хорошие результаты получают при назначении ампициллина, тетрациклина, эритромицина, олеандомицина; слабее действует левомецетин. При поражении стрептококками наилучшие результаты дают пенициллин, тетрациклин, ампициллин; хуже — стрептомицин, левомецетин.

Следует учитывать, что бактерицидным эффектом в достигаемых концентрациях в моче и тканях обладают пенициллин, ампициллин, стрептомицин, канамицин, полимиксин. Концентрацию в моче (при неповрежденных почках) от 100 до 1000 ЕД/мл дают пенициллин и стрептомицин, от 150 до 2000 мкг/мл — ампициллин, от 30 до 5000 мкг/мл — тетрациклин, левомецетин, канамицин. Длительная антибиотикотерапия возможна с использованием ампициллина и тетрациклинов. Следует учитывать возможность быстрого нарастания резистентности к стрептомицину и канамицину и нефротоксичность полимиксина, канамицина, стрептомицина.

Инфекции почек и окружающих тканей (перинефриты, эпинефриты, паранефриты, гнойные нефриты) обычно вызываются стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой. В редких случаях при начале лечения в ранней стадии можно рассчитывать на эффект одной антибиотикотерапии. В основном лечение оперативное в сочетании с антибиотикотерапией.

Острые пиелонефриты чаще всего вызываются кишечными палочками, реже — аэробактером, энтерококками, протеем, стафилококками, стрептококками, синегнойной палочкой. После установления этиологии процесса назначают антибиотики в больших дозах (тетрациклин, левомецетин, ампициллин). Продолжительность лечения 2—3 недели. Необходим последующий бактериологический контроль (опасность перехода процесса в хроническое течение).

Инфекции мочевых путей у детей чаще всего вызываются кишечной палочкой, энтерококком, протеем, аэробактером, синегнойной палочкой, стафилококком. В соответствии с результатами изучения чувствительности назначают левомецетин, тетрациклин, ампициллин, полимиксин. Лечение продолжают от 3 до 6 недель.

Инфекции мочевых путей у беременных. Возбудители — чаще всего кишечная палочка, реже протей, синегнойная палочка, энтерококки, стафилококки.

Антибиотикотерапию строят на тех же принципах, что и при острых пиелонефритах, и проводят длительно — до 4 недель (ампициллин, левомецетин). Следует учитывать возможность тератогенного действия тетрациклинов (реже стрептомицина). Особую осторожность надо проявлять в последний период беременности и первые месяцы кормления.

Хронические пиелонефриты. Этиология — см. «Острые пиелонефриты». Антибиотикотерапия в большинстве случаев недостаточно эффективна, направлена на предотвращение распространения инфекции на паренхиму почек и дальнейшего прогрессирования заболевания, на предупреждение реинфекции.

При рациональной длительной терапии у части больных можно достигнуть хорошего лечебного эффекта. Результаты лечения определяются стадией заболевания, функциональным состоянием почек, чувствительностью возбудителей. Лечение обычно начинают с высоких доз антибиотиков (как и при острых пиелонефритах): тетрациклина, левомецетина, ампициллина, стрептомицина. Реже применяют эритромицин, колистин, полимиксин, канамицин.

Для длительного применения (многие месяцы с перерывами) рекомендуют следующие антибиотики: ампициллин, тетрациклин, левомецетин в суточной дозе 0,5—1,5 г.

Циститы. Вызываются кишечной палочкой, энтерококками, реже — другими возбудителями. В тяжелых случаях — системное назначение (после определения чувствительности) левомецетина, тетрациклина, ампициллина. Целесообразность введения антибиотиков (например, неомидина) с помощью катетера в мочевой пузырь является спорной (возможность вторичного инфицирования).

Простатиты. Возбудители: кишечная и паракишечная палочка, аэробактер, протей, синегнойная палочка, энтерококки, стафилококки, стрептококки, гонококки. Для лечения назначают пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, левомецетин. Применяют трансуретральное введение пенициллина (1 000 000 ЕД) со стрептомицином (1 г), а также инъекционные препараты тетрациклина, сочетание тетрациклина с олеандомицином.

КОЖНЫЕ БОЛЕЗНИ

При кожных заболеваниях микробной этиологии применение антибиотиков является широко показанным и приводит к значительному сокращению продолжительности лечения. Антибиотики применяют как местно, так и системно (внутрь и парентерально). План и схемы антибиотикотерапии строятся на основе изучения чувствительности возбудителей.

Местное применение антибиотиков. При местной антибиотикотерапии необходимо учитывать следующие факторы:

а) исходя из того, что инфекция кожных покровов чаще всего вызывается ассоциацией микроорганизмов и часто сопровождается развитием устойчивости возбудителей, наиболее целесообразным является использование сочетаний антибиотиков;

б) применяемые антибиотики не должны оказывать местного раздражающего действия и быть не токсичными для лейкоцитов и других фагоцитирующих клеток, грануляционной ткани и т. д. В связи с возможностью алергизирующего действия местно должно быть ограничено использование препаратов пенициллина, стрептомицина, сульфонамидов и др.;

в) для высокотоксичных антибиотиков необходимо учитывать возможность всасывания через кожные покровы.

Местно антибиотики применяют в виде мазей, эмульсий, растворов; наиболее эффективным является использование аэрозолей антибиотиков или распыление их порошков.

Смешанная флора обуславливает необходимость предпочтительного применения антибиотиков широкого спектра, среди которых наиболее эффективными являются мази на основе неомидина и близких к нему антибиотиков, гентамицина, преимуществом которого является высокая активность в отношении *Ps. aeruginosa*. Широко исполь-

зуются эмульсии, порошки (5%) на основе левомецетина, чему способствует активность антибиотика в отношении стафилококков и энтеробактерий. Однако распространение устойчивых штаммов микроорганизмов ограничивает терапевтические возможности этого препарата. Среди комбинированных форм наиболее часто применяется сочетание неомцина и полимиксина (обеспечивает активность в отношении *Ps. aeruginosa*).

Общая антибиотикотерапия. Применяется при тяжелом течении инфекции. При стафилококковой этиологии заболевания до получения результатов определения чувствительности назначают бензилпенициллин в сочетании с метициллином или оксациллином. При инфекциях, вызываемых чувствительными штаммами, антибиотиком выбора является бензилпенициллин, в случае устойчивости — метициллин или оксациллин. При устойчивости возбудителя к антибиотикам группы пенициллина или повышенной чувствительности к ним выбирают между фузидином (одним или в сочетании с эритромицином) и цефалоспориновыми антибиотиками. При инфекции, обусловленной грамотрицательными микроорганизмами, лечение назначают в зависимости от вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. Наиболее эффективными в отношении *Ps. aeruginosa* являются гентамицин, карбенициллин и полимиксин. Лечение тяжелых поражений, вызываемых кишечной палочкой, до определения чувствительности следует начинать с полимиксина, выбирая затем антибиотик в соответствии с данными лабораторных исследований. Наиболее эффективными антибиотиками при протейной инфекции являются канамицин и гентамицин, а в отношении штаммов *Pg. mirabilis* — ампициллин.

Пиодермии. Эпидермальные формы (*стафилококковый импетиго, стафилодермия новорожденных, эксфолиативный дерматит новорожденных*). Возбудители: стафилококки, стрептококки, смешанная микрофлора.

Местная антибиотикотерапия: растворы, пасты, мази — бацитрацин с неомцином или левомецетин, эритромицин. Общая антибиотикотерапия рекомендуется во всех случаях. Применяют пенициллин, оксациллин, метициллин, эритромицин.

Эпидермально-кожные формы. При фолликулярных импетиго, простой эктимере (стафилококк, стрептококк) проводят терапию, как и при эпидермальных формах дерматитов.

При гангренозной эктимере детей раннего возраста (возбудители — синегнойная палочка, кишечная палочка, протей, стафилококки, стрептококки, коринебактерии) показано местное лечение неомцином, бацитрацином, полимиксином и др. в соответствии с чувствительностью возбудителя.

Фолликулиты (сикоз и др.), вызываемые стафилококками, реже стрептококками: местная терапия, как и при эпидермальных формах пиодермии, а также общая антибиотикотерапия для предупреждения рецидивов.

Эритема экссудативная мультиформная. Для лечения вторичных инфекций — пенициллин, тетрациклин, левомецетин (местное и общее применение).

Эритразма. Антибиотикотерапия — тетрациклины, левомецетин, эритромицин, пенициллин

ВЕНЕРИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Гонорея. Бензилпенициллин является основным препаратом для лечения гонореи. До настоящего времени не описаны полностью устойчивые к пенициллину штаммы гонококков. Рост большинства штаммов подавляется концентрациями бензилпенициллина 0,1 ЕД/мл. Иногда встречаются штаммы, чувствительные к 0,1—0,5 ЕД/мл, в редких случаях — к 1,5 ЕД/мл и более высоким концентрациям. Суточные дозы бензилпенициллина в зависимости от степени чувствительности возбудителя — 600 000—5 000 000 ЕД. Применявшаяся прежде схема — однократное назначение 300 000—400 000 ЕД новокаиновой соли бензилпенициллина — не обеспечивает излечение и приводит к большому числу рецидивов.

Основанием для применения высоких доз бензилпенициллина послужили следующие обстоятельства: возможность излечения большинства больных, предупреждение отбора и распространения форм гонококков с пониженной чувствительностью к пенициллину, лучшие результаты при лечении гонореи женщин. Как правило, пероральный прием препаратов пенициллина не рекомендуется.

Зарубежные авторы считают возможным назначать при острой гонорее пролонгированные формы бензилпенициллина (в дозе 600 000—1 200 000 ЕД), однако при этом в 30% случаев наблюдаются рецидивы.

Обычно назначают 1 000 000 ЕД новокаиновой соли + 1 000 000 ЕД калиевой соли бензилпенициллина внутримышечно в течение 2—4 дней. При присоединении сальпингита общая доза пенициллина должна составлять 6 000 000 ЕД.

При повышенной чувствительности к пенициллину и смешанной инфекции (например, присоединение стафилококков) можно применять другие антибиотики: тетрациклины (1,5—3 г внутрь или 250—500 мг внутримышечно), макролиды (эритромицины, олеандомицины — внутрь до 3 г, возможно образование резистентных форм), левомицетин (внутри 2 г, внутримышечно 1 г), стрептомицины (1—2 г внутримышечно, возможно образование резистентных форм). При назначении данных антибиотиков отмечаются рецидивы в 20—45% случаев.

При осложнениях гонореи у мужчин (простатиты, семиваскулиты, фуникулиты, эпидимиты) и у женщин (сальпингиты, цервициты, эндометриты, пилосальпинкс) назначают пенициллин в высоких дозах.

Сифилис. Целью антибиотикотерапии является быстрое влияние на клиническое течение процесса, предупреждение заразительности, уменьшение возможности поздних поражений, предупреждение рецидивов.

Пенициллин является в настоящее время основным препаратом в лечении всех стадий сифилиса и заменяет прежние «классические» методы терапии. Для успеха пенициллинотерапии сифилиса необходимо обеспечение в сыворотке крови больных спирохетоцидных концентраций антибиотика (0,017—0,2 ЕД/мл) в течение по крайней мере 10 дней.

Принятые дозы и режим лечения значительно отличаются в разных странах, а рекомендуемые дозы бензилпенициллина колеблются от 2 500 000 до 10 000 000 ЕД и более.

Применяют бициллин в дозах 1 500 000—3 000 000 ЕД, новокаиновую соль в средних дозах 600 000—1 000 000 ЕД ежедневно или один раз в 2 дня (новокаиновую соль пенициллина в сочетании с бициллином можно вводить один раз в 2 дня). Однако применение

продолжительных форм пенициллина, по мнению некоторых авторов, не всегда приводит к санации организма и купированию процесса. Другие антибиотики дают при лечении сифилиса худшие результаты, чем пенициллин.

Тетрациклины применяют в суточной дозе 1—2 г. Общая доза на курс в 15 дней 30—40 г. Эритромицины назначают в суточной дозе 1—2 г, всего на курс (10—15 дней) 20—30 г.

Венерическая гранулема. Для лечения применяют тетрациклины в суточной дозе 2 г, лечение продолжают 10—28 дней в тех же дозах; одинаковой эффективностью обладает левомицетин. Стрептомицины назначают в суточной дозе 1—2 г в течение 5—20 дней.

Мягкий шанкр. Антибиотикотерапия: стрептомицины в суточной дозе 1—2 г в течение 5—10 дней. Эффективны также левомицетин, тетрациклины и эритромицины. Пенициллины не показаны.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Гнойные менингиты. Возбудители: менингококки (до 50% случаев), пневмококки (до 20%), бактерии инфлюэнцы (до 15%). В различных возрастных группах имеют значение определенные возбудители. У новорожденных это чаще всего кишечные и паракишечные палочки (до 70%), пневмококки и стрептококки (до 25%), реже — протей, синегнойная палочка, сальмонеллы, стафилококки, у детей в возрасте до 6 месяцев — пневмококки, менингококки, палочка инфлюэнцы, стафилококки, редко грамотрицательные микроорганизмы, у детей до 10 лет — менингококки (до 65%), пневмококки (до 20%), а также бактерии инфлюэнцы и стафилококки. У людей старше 40 лет, помимо пневмококков и менингококков, встречаются стафилококки и грамотрицательные микроорганизмы.

Для установления этиологического фактора (характер микрофлоры) целесообразно осуществлять прямую бактериоскопию окрашенных препаратов.

Антибиотикотерапия строится на основе изучения чувствительности возбудителей с учетом возможности достижения бактериостатической или (желательно) бактерицидной концентрации в ликворе. Целесообразно назначать антибиотики парентерально, предпочтительнее внутривенно, можно внутримышечно, иногда в сочетании с интратекальным введением.

В начале терапии применяют левомицетин + пенициллин (или ампициллин), у новорожденных — левомицетин, тетрациклин, при грамотрицательной флоре — стрептомицины.

При выборе терапии следует иметь в виду особенности проникновения антибиотиков в ликвор. Быструю и значительную концентрацию пенициллина удается обеспечить лишь при внутривенном введении препарата. При внутримышечных инъекциях проникновение в ликвор недостаточное. Стрептомицины плохо проникают в спинномозговую жидкость. Левомицетин обнаруживается в достаточных концентрациях в ликворе через 2 часа после парентерального введения и через 3—6 часов после приема внутрь (50% от концентрации в сыворотке крови). Тетрациклины проникают в ликвор после перорального введения через 10—12 часов, после внутривенного — через 3—5 часов и в значительно больших концентрациях, чем при приеме внутрь.

Пенициллин назначают в следующих суточных дозах: новорожденным — внутримышечно 500 000 ЕД/кг, грудным детям — 1 000 000

ЕД/кг, детям старшего возраста — 50 000 ЕД/кг, взрослым — внутримышечно или внутривенно в максимальных дозах: в начале лечения через каждые 2 часа (необходимо опасаться возможных нейротоксических явлений при максимальных дозах пенициллина)

По показаниям вводят метициллин, оксациллин, ампициллин в высоких дозах.

Стрептомицин назначают: детям в суточной дозе 50 мг/кг, внутримышечно, не более 1 г через каждые 6 часов, взрослым — 2—3 г в сутки.

Левомецетин вводят в суточной дозе: новорожденным — 25—50 мг/кг, грудным детям — 80—100 мг/кг, детям старшего возраста — 50—80 мг/кг (максимально 3—4 г), взрослым — 50 мг/кг (3—4 г) внутривенно или внутримышечно. Тетрациклины назначают детям в дозе 50 мг/кг, взрослым — 1,5—2 г. При этом в начальной стадии процесса обеспечиваются хорошие концентрации в ликворе. По показаниям применяют также эритромицин, полимиксин. Продолжительность антибиотикотерапии 2—3 дня после установления нормальной температуры, затем — снижение доз.

Относительно целесообразности и эффективности интралюмбального введения антибиотиков в настоящее время нет единого мнения. При строгом соблюдении техники введения (не быстрее 1 мл раствора в минуту) и ограничении доз (интралюмбально рекомендуют вводить антибиотики не более 3 раз) эффективность интралюмбального введения антибиотиков связана с быстрым созданием бактерицидной концентрации в ликворе, которая поддерживается длительное время. Так, после однократного введения пенициллина в ликворе обнаруживается терапевтическая концентрация препарата в течение 12 часов, стрептомицина — 24—36 часов.

По данным ряда авторов, интралюмбальное введение антибиотиков значительно улучшает течение процесса как в ранней, так и в поздней стадии болезни.

Бензилпенициллин интралюмбально вводят в виде натриевой соли при менингитах пневмококковой и стафилококковой этиологии. В случае устойчивых стафилококков назначают метициллин или оксациллин. Бензилпенициллин интралюмбально применяют в следующих дозах: новорожденным — 2500 ЕД, грудным детям — 2500—5000 ЕД, детям до 4 лет — 5000 ЕД, детям до 14 лет — 5000—8000 ЕД, взрослым — 10 000 ЕД (при данной дозе через 12 часов в ликворе обнаруживается концентрация 0,25—0,08 ЕД/мл). Метициллин взрослым вводят в дозе 20—25 мг не более 1—4 раз.

Стрептомицин или ампициллин применяют эндолюмбально при менингитах, вызванных бактериями инфлюэнцы. Стрептомицин эндолюмбально назначают в виде хлоркальциевого комплекса новорожденным в дозе 8—10 мг, детям до 2 лет — 10—15 мг, до 4 лет — 20—35 мг, до 10 лет — 35—50 мг, взрослым — 50—75 мг. Ампициллин детям вводят в дозе 5—10 мг, взрослым — 10—20 мг.

При менингококковом менингите интралюмбальное введение антибиотиков не показано.

«Эпидемический» менингит менингококковой этиологии. Бензилпенициллин в максимальных дозах лучше вводить внутривенно, затем внутримышечно. Интралюмбально антибиотики при этой форме менингита не применяют. При высоких дозах пенициллина достигаются бактерицидные концентрации в крови. При повышенной чувствительности больных к пенициллину можно применять левомецетин, реже тетрациклин.

Высокие дозы антибиотиков вводят по меньшей мере 3 дня при установлении нормальной температуры, а затем уменьшенные дозы в течение 8—14 дней.

Благодаря применению антибиотиков значительно снизилась летальность при данной форме менингита.

Менингит пневмококковой этиологии. Первоначальная антибиотикотерапия — большие дозы бензилпенициллина внутривенно, а также в виде капельных вливаний, затем после стерилизации ликвора, по данным зарубежных авторов, 20 000 000—24 000 000 ЕД в сутки внутримышечно.

Дополнительно рекомендуется 2—3 раза через 12—24 часа в начале лечения вводить пенициллин интралюмбально. При непереносимости пенициллина вводят эритромицин или левомицетин в высоких дозах; худшие результаты дает тетрациклин. Длительность лечения не менее 4 недель. Нельзя сочетать пенициллин с тетрациклином или левомицетином, так как при данном возбудителе наблюдается антагонизм.

Благодаря применению высоких доз антибиотиков летальность при данной форме менингита резко снизилась.

Менингит, вызванный бактериями инфлюэнцы, наблюдается чаще всего у грудных детей и детей до 5 лет; у взрослых эта форма встречается реже. Для установления этиологии снимают отпечатки со слизистой оболочкой носа и получают гемокультуру. Антибиотикотерапию строят на основе следующих схем: а) внутримышечное введение сочетания левомицетина и стрептомицина (при этом один раз стрептомицин вводят интралюмбально); б) левомицетин + сульфонамиды + стрептомицин; в) левомицетин; г) тетрациклин + стрептомицин; д) ампициллин внутривенно в дозе 150 мг/кг в сутки 3 дня подряд, затем внутримышечно.

Однократное интратекальное введение стрептомицина, как правило, дает стерилизующий эффект в течение 12—24 часов. Не рекомендуется назначать только стрептомицин, ибо в процессе терапии могут образовываться устойчивые штаммы возбудителей. Длительность лечения 3—4 недели. Лечение продолжают в течение 8 дней после нормализации температуры.

Стафилококковый менингит. Считают возможным до идентификации возбудителя вводить метициллин внутривенно и интратекально; сочетание оксациллина и пенициллина внутримышечно с одновременным повторным (с интервалом в 4—5 дней) интратекальным введением пенициллина; левомицетин с эритромицином внутривенно, канамицин, ванкомицин. Длительность терапии 3—4 недели.

Стрептококковый менингит вызывается гноеродным, зеленым стрептококками, стрептококками группы В, редко анаэробными стрептококками. Лечение — см. «Менингит пневмококковой этиологии».

Менингит энтерококковой этиологии. Применяют сочетание пенициллина и стрептомицина, тетрациклина и стрептомицина, ампициллин.

Менингит, вызванный кишечной палочкой, встречается чаще всего у новорожденных. Антибиотикотерапия: левомицетин, тетрациклин, сочетание стрептомицина с полимиксином, ампициллин внутривенно и интратекально, при установлении факта чувствительности — бензилпенициллин в максимальных дозах. Длительность терапии 2—3 недели. Прогноз неблагоприятный; в 10—50% случаев (по данным разных авторов) возможно полное излечение.

Применение антибиотиков при инфекциях глаз
(по Энсли, Аллену и др.)

Препарат	Концентрация в камере глаза (в % от концентрации в сыворотке крови) при системном введении	Местное применение			Примечание
		капли (мг в 1 мл)	мази (мг в 1 г)	субконъюнктивальное введение (мг или ЕД)	
Бензилпенициллин	10—40	2 500— 20 000 ЕД	1 000— 100 000 ЕД	25 000— 500 000 ЕД	Аллергические реакции; не сочетать с борной кислотой
Метициллин	2—16				Низкая стабильность растворов
Стрептомицин	10—30	10—50	10—100	50	Аллергические реакции; образование устойчивых форм возбудителя; при больших дозах местное раздражающее действие
Тетрациклин	15—60	5—10	5—10		Аллергические реакции
Левомецетин	50	4—10	10	1,25—2	Наилучшие результаты; редко побочные явления
Эритромицин	—	5—10	5—10	2,5	Редко побочные явления
Новобиоцин	—			15	То же
Неомицин	—	3,5—10	5	50—100	» »
Канамицин	4	5—10	5	10—20	» »
Полимиксин В	—	1—2,5	1—2	5—20	» »
Нистатин	—	100 000— 500 000 ЕД	100 000 ЕД	50 000 ЕД	» »
Амфотерицин В	—	2,5—10	5—10	15 мкг	» »
Бацитрацин	—	250—1 000 ЕД	500 ЕД	10 000 ЕД (с полимиксином или неомицином)	» »

Менингит, вызванный сальмонеллами, отмечается чаще у детей до 2 лет, у взрослых — крайне редко. Антибиотикотерапия: левомецетин в сочетании со стрептомицином (внутримышечно, интратекально). Длительность лечения не менее 3 недель.

Менингит, вызванный синегнойной палочкой, чаще всего развивается после различных вмешательств в области черепа (при диагностике, терапии, операциях), реже бывает гематогенного характера. Антибиотикотерапия: полимиксин В или коллистин внутримышечно, возможно интратекальное введение. При установлении чувствительности возбудителя вводят левомецетин в сочетании со стрептомицином или окситетрациклином. Лечение до 1 месяца. Благодаря применению антибиотиков в последнее время значительно снижена летальность.

Менингит, вызванный фридлендеровской палочкой, встречается редко (грудные дети, больные диабетом). Антибиотикотерапия: левомецетин + стрептомицин (внутримышечно, интратекально).

Менингит, вызванный протеем, — очень редкое заболевание, встречается у новорожденных. Лечение строится на основе изучения чувствительности штаммов протей к антибиотикам.

ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

Применение антибиотиков при заболеваниях глаз имеет особенности: имеются специальные лекарственные формы: глазные капли, водные растворы или суспензии антибиотиков (табл. 91). При острых инфекциях зарубежные авторы рекомендуют вводить капли в первые 30 минут — 30 раз (по одной капле в минуту), во вторые 30 минут — 6 раз, затем каждые 2 часа; ночью интервалы не менее 4—5 часов.

Глазные мази вначале вводят каждые 1—2 часа, позднее каждые 4 часа (за исключением длительно действующих мазей; см. например, дитетрациклиновая, дибиомициновая мази).

Системное введение. При общей (системной) антибиотикотерапии как при парентеральном, так и при внутривенном применении необходимо обеспечить проникновение препаратов в область глаза. Проницаемость барьеров увеличивается при воспалительных процессах. Практически достаточная концентрация антибиотика достигается при назначении больших суточных доз антибиотиков (для бензилпенициллина 4 000 000—5 000 000 ЕД, левомецетина — 3 г, стрептомицина — 2 г, тетрациклина для внутривенного введения — 1 г).

Субконъюнктивальное введение. Используют пенициллин, стрептомицин, инъекционные препараты левомецетина в растворах. Вводят в объеме 0,3—1 мл обычно один раз в 12—24 часа и чаще. При этом достигаются необходимые концентрации в водянистой влаге; меньшие концентрации обнаруживаются в стекловидном теле. Путем добавления адреналина удается обеспечить увеличение концентраций в 10 раз. Этот метод введения применяют при кератите, бленнорее и других заболеваниях.

Ретробульбарно антибиотики вводят при воспалительных процессах в тканях орбиты.

Введение в переднюю камеру глаза. Вводят растворы антибиотиков в объеме 0,1—0,25 мл. Применяют следующие препараты: левомецетин (1—2 г), эритромицин (1—2 мг), неомицин (0,2—2,5 мг),

бензилпенициллин (1000—10 000 ЕД), полимиксин В (0,1 мг), стрептомицин (0,5—5 мг), бацитрацин (500—1000 ЕД).

Введение в стекловидное тело. В объеме 0,1 мл вводят 1000—2000 ЕД бензилпенициллина, 1 мг стрептомицина. Введение больших концентраций антибиотиков противопоказано.

Местное применение антибиотиков. К препаратам для местного введения в офтальмологии предъявляют следующие основные требования:

- 1) хорошая растворимость, изотония, пределы рН 6,8—7,4, способность к диффузии, поверхностная активность, стабильность;
- 2) строгая стерильность;
- 3) отсутствие местного раздражающего и токсического действия;
- 4) исключение возможности аллергических явлений.

Профилактическое применение. При опасности инфицирования рекомендуют пред- и послеоперационное назначение антибиотиков. Обычные возбудители инфекций глаза: стафилококки, стрептококки, пневмококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, протей. Необходим контроль чувствительности. Для местной профилактики в виде глазных капель применяют полимиксин + бацитрацин, неоминин, канамицин, левомецетин, тетрациклин каждые 5—10 минут за 1—2 часа до операции. После операции рекомендуют субконъюнктивальное введение бензилпенициллина в дозе 20 000—30 000 ЕД.

Инфекция век. При флегмонах и абсцессах, вызванных стафилококком, проводят общее лечение пенициллином, левомецетином, тетрациклином. При блефарите, вызванном стафилококком, мази, глазные капли и общая терапия: пенициллин, левомецетин, тетрациклин.

При ячмене, вызванном стафилококком, мази и капли: левомецетин, неоминин, канамицин, пенициллин + сульфонамиды (обкалывание противопоказано!).

Инфекции слезных органов. При остром дакриоадените, вызванном стафилококком, показано общее лечение пенициллином, хроническом дакриоцистите (возбудители — пневмококки, реже стрептококки и стафилококки) — общее лечение (пенициллин, стрептомицин), остром флегмонозном дакриоцистите (этиологический фактор — грамположительная флора, протей и другие грамотрицательные возбудители), дакриоцистите новорожденных (возбудители — пневмококки, стрептококки, стафилококки) — местное применение антибиотиков.

Конъюнктивиты. Этиологический фактор: бактерии (30%), вирусы (40%), в остальных случаях — не выяснен. При конъюнктивитах обнаруживаются следующие микроорганизмы: группы гемофилюс, пневмококки, стафилококки, стрептококки, гонококки, менингококки, синегнойная палочка, протей, кишечная палочка, бруцеллы, бактерии дифтерии, вирусы трахомы, паратрахомы, герпеса, свинки, аденовирусы, микобактерии туберкулеза и лепры, спирохеты и др.

При острых конъюнктивитах назначают левомецетин, тетрациклин, канамицин, пенициллин и другие препараты (в соответствии с чувствительностью возбудителя) в формах для местного применения (глазные капли).

Трахома. Антибиотикотерапия: тетрациклин, эритромицин, олеандомицин, левомецетин. Местно применяют 1% мази и суспензии тетрациклина, эритромицина, левомецетина, которые закладывают за веко 2—4 раза в сутки, дибиомициновую или дитетрациклиновую мазь — один раз в сутки или в 2 суток. Лечение 1—3 месяца. Для борьбы с вторичной микробной инфекцией используют стрептомицин, полимиксин, неоминин, ристоцетин и др.

Инфекции роговицы (вызываются пневмококками, стафилококками, стрептококками, синегнойной палочкой и др.; наблюдается и смешанная инфекция). Антибиотикотерапия: капли, мази — неомидин, тетрациклин, левомицетин, полимиксин, стрептомицин, канамицин, пенициллин. При тяжелых формах необходимо системное применение. При кератитах вирусной этиологии показана антибиотикотерапия вторичной инфекции.

Острый ирит (возбудители — стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки, синегнойная палочка). Системное применение в высоких дозах пенициллина, стрептомицина, левомицетина, субконъюнктивальное — пенициллина, стрептомицина, левомицетина, внутриглазное введение антибиотиков в тяжелых случаях. Специфические ириты (сифилитический, гонорейный, туберкулезной этиологии) лечат принятыми для этих заболеваний препаратами.

Ретииты (чаще всего при бактериемиях и сепсисе). Общая антибиотикотерапия в больших дозах, а также субконъюнктивальное или интраокулярное введение пенициллина, стрептомицина, левомицетина.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОРОРГАНОВ

Ангина и тонзиллиты. Как правило, стрептококки сохраняют чувствительность к бензилпенициллину, поэтому препараты пенициллина остаются средствами выбора при ангинах и тонзиллитах стрептококковой этиологии. Значение пенициллинотерапии заключается в профилактике ревматизма, гломерулонефрита, перитонзиллярных инфильтратов, абсцессов, флегмон, тромбофлебитов, сепсиса. В острых случаях при раннем начале пенициллинотерапии наблюдаются быстрое купирование острых симптомов заболевания и освобождение от возбудителя.

Применяют различные схемы лечения пенициллином:

- а) бициллин в разовой дозе 1 200 000 ЕД, детям 60 000—900 000 ЕД;
- б) бициллин + новокаиновая соль бензилпенициллина в общей дозе 600 000 ЕД на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й день болезни;
- в) новокаиновая соль бензилпенициллина по 600 000 ЕД каждые 2 дня. Пероральные пенициллины (феноксиметилпенициллин и др.) в суточной дозе от 600 000 до 1 200 000 ЕД, разделенных на 3—4 приема. В случае аллергии к пенициллину могут применяться эритромицин, тетрациклин и другие антибиотики.

Инфекции верхних дыхательных путей. Риниты, ринофарингиты, фарингиты, тонзиллофарингиты, ларинготрахеиты, ларинготрахеобронхиты примерно в 90% случаев вызываются различными вирусами (микровирусы, аденовирусы, вирусы Коксаки, риновирусы и др.), в отношении которых нет специфических средств. Первичные и вторичные инфекции бактериального происхождения относительно редки (стафилококки, стрептококки, пневмококки).

Профилактическое применение антибиотиков при данных инфекциях в случае отсутствия подтверждения бактериальной этиологии процесса не считается целесообразным. Применяют ампициллин, тетрациклин, левомицетин, бензилпенициллин, стрептомицин.

Ларинготрахеобронхиты новорожденных и грудных детей, протекающие в тяжелой форме и дающие высокую летальность, обычно вирусного происхождения. В случае присоединения вторичной инфекции (кокковая флора) назначают левомицетин, тетрациклины, ампициллин, стрептомицин.

Острый отит. Вызывается стафилококками, пневмококками, стрептококками, палочкой инфлюэнцы, смешанной микрофлорой. Цель антибиотикотерапии при остром отите — сокращение продолжительности заболевания, предупреждение развития осложнений и перехода в хроническую форму. В ранней стадии острого гнойного отита в зависимости от чувствительности возбудителей применяют бензилпенициллин внутримышечно в высоких дозах — 1 000 000—3 000 000—5 000 000 ЕД в сутки, тетрациклин или левомицетин, ампициллин. Не рекомендуется вводить препараты стрептомицина из-за возможности ототоксических побочных явлений. Продолжительность терапии 5—10 дней. Лечение обычно продолжают в течение нескольких дней после прекращения выделения гноя и исчезновения других симптомов заболевания. В случае безуспешной антибиотикотерапии в течение 2—3 дней и невозможности изучения чувствительности возбудителя необходимо вводить антибиотики резерва (макролиды, полусинтетические пенициллины).

По данным зарубежных авторов, при антибиотикотерапии острых отитов в 6—15% случаев эффект отсутствует.

Хронический отит. Возбудители: протей, синегнойная палочка, кишечная палочка, стафилококки, реже — стрептококки, пневмококки, коринебактерии и некоторые грибы. При мезотимпанальной форме наряду с хирургическим методом показано местное введение антибиотиков в растворах и пудрах (левомицетин, бацитрацин, полимиксин, колистин, неомицин, канамицин, тетрациклины). При эпитимпанальной форме с целью предупредить образование мастоидитов и отогенных осложнений необходима ранняя, направленная антибиотикотерапия в больших дозах.

Острый мастоидит грудных детей вызывается стафилококками, стрептококками, кишечной палочкой, пневмококками, протеем, синегнойной палочкой, бактериями инфлюэнцы. В единичных случаях показана антибиотикотерапия, чаще всего — оперативное вмешательство.

Инфекции придаточных полостей носа. Острые синуситы вызываются чаще всего стафилококками, затем стрептококками, пневмококками, палочкой инфлюэнцы, протеем, реже кишечной синегнойной палочкой. Антибиотикотерапия в высоких дозах в соответствии с результатами изучения чувствительности (бензилпенициллин 1 000 000—5 000 000 ЕД в сутки, полусинтетические пенициллины, тетрациклин, хлорамфеникол). Длительность терапии обычно 5—10 дней, иногда 2—3 недели.

Подострые и хронические синуситы. Основное лечение — оперативное с местным применением антибиотиков при пункции (8—10 введений). Применяют пенициллин, стрептомицин, неомицин, бацитрацин, полимиксин, колистин, левомицетин, тетрациклин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

Введение в медицинскую практику активных химиопрепаратов и антибиотиков сопровождалось появлением различных реакций, иногда опасных. В настоящее время нужно не только хорошо знать лекарственные средства, применяемые для лечения больных, но и четко представлять возможность побочного действия, его патогенеза, формы проявления, меры его предупреждения и лечения. За последнее

время этой проблеме уделяется большое внимание как в отечественной, так и в мировой литературе. При этом имеются две тенденции: одни авторы гиперболизируют осложнения антибиотической терапии, уделяют слишком много внимания ее теневым сторонам, другие, исходя из небольшого процента тяжелых осложнений, склонны игнорировать опасность их возникновения.

Многолетний опыт применения антибиотиков позволяет сделать объективные обобщения и сформулировать основные теоретические и практические установки по характеристике побочных реакций. Большинство авторов согласны с тем, что побочное действие при антибиотической терапии сводится к аллергическим, токсическим реакциям и явлениям, связанным с химиотералевтическим эффектом антибиотиков (дисбактериоз и др.) (табл. 92).

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

В эту группу побочных явлений, свойственных многим антибиотикам, входят различные по характеру, тяжести течения и исходу патологические процессы, связанные со способностью антибиотика образовывать аллергены и сенсibilизировать организм больного. При оценке подобных реакций, возникающих в процессе антибиотикотерапии, особое значение имеет правильность диагностики. Нередко близкие клинические симптомы наблюдаются не только при аллергических, но и при токсических явлениях, а также как проявления основного заболевания.

Возникновение аллергических реакций и их выраженность при антибиотикотерапии могут быть обусловлены различными факторами:

а) свойствами антибиотика или продуктов его разрушения и превращения в организме (пенициллин, стрептомицин, новобиоцин и др.);

б) методом введения препарата. Особенно часто аллергические реакции возникают при местном применении (кожные реакции), аэрозольтерапии, парентеральном введении. Подобные реакции наблюдаются реже при пероральном назначении антибиотиков. Выраженность аллергических реакций может зависеть от величины дозы, режима лечения и особенно применения препаратов длительного действия;

в) индивидуальной чувствительностью больного, групповой и периферической аллергией к лекарственным препаратам.

Эта группа побочных реакций наиболее опасна, так как их трудно предусмотреть и они могут быть очень тяжелы (вплоть до анафилактического шока). На первом месте среди антибиотиков по аллергическим осложнениям стоит пенициллин; стрептомицин значительно реже вызывает эти осложнения. По данным американской литературы, повышенная чувствительность развивается приблизительно у 10% больных, получавших антибиотики, но шоковые состояния встречаются редко (единичные случаи на миллион).

Аллергические явления не связаны с прямыми фармакологическими свойствами лекарственного вещества. Они возникают в результате освобождения из тканей организма биологически активных веществ: гистамина, гепарина, серотонина и др. Названные вещества оказывают особое действие на аппараты нервной системы, гладкую мускулатуру бронхов, вызывают усиление проницаемости сосудов. Это придает аллергическим реакциям особую окраску, определяет сложный комплекс явлений, типичных для аллергических реакций. Проявление реакций, клиника и степень их тяжести определяются инди-

Классификация побочных реакций при антибиотической терапии (по И. А. Кассирскому)

Механизмы возникновения реакции	Реакции	
	опасные для жизни	не опасные для жизни
<p><i>Аллергические реакции</i></p> <p>Представляют сугубо индивидуальное осложнение — реакцию на алерген — антибиотик. Возникновение не зависит от дозы введенного антибиотика, но степень ее усиливается от повышения. Могут последовать за первым введением антибиотика, но обычно обуславливаются постепенной сенсibilизацией при повторных курсах лечения</p>	<p>Анафилактический шок, ангионевротический отек гортани</p>	<p>Кожный зуд, крапивница, сыпь, астматические приступы, отек Квинке, ринит, глоссит, конъюнктивит и пр., эозинофилия</p>
<p><i>Токсические реакции</i></p> <p>Их возникновение связано с органотропным фармакодинамическим действием антибиотиков. Степень реакции находится в прямой зависимости от продолжительности лечения и дозы препаратов]</p>	<p>Токсическое действие на кровь: агранулоцитоз, апластическое состояние</p>	<p>Поражение вестибулярного аппарата, почек, периферические невриты. Тошнота, рвота, глосситы, гиперемия рта и зева, понос</p>
<p><i>Дисбактериозы и другие явления, связанные с химиотерапевтическим действием антибиотиков</i></p>	<p>Генерализованный кандидосепсис. Стафилококковые энтериты</p>	<p>Местные кандидозы — „молочница“ и пр.</p>

видуальными свойствами организма и состоянием предшествующей сенсibilизация.

Аллергические реакции возникают у больных с повышенной чувствительностью или длительно сенсibilизированных к антибиотику, причем сенсibilизация может быть вызвана не только тем антибиотиком, применение которого вызвало реакцию, но и другими лекарственными веществами, создающими фон повышенной чувствительности, на котором затем разыгрывается осложнение,

Памятуя о возможности развития аллергических осложнений, следует при назначении пенициллина принимать некоторые меры предосторожности. Первое назначение пенициллина любому больному требует внимательного и вдумчивого опроса, а после инъекции необходимо тщательное наблюдение за реакцией больного. Первая доза должна быть малой. Опыт показывает, что хотя аллергическая реакция не зависит от дозы, все же большая доза дает безусловно тяжелую реакцию, а малая — часто не столь интенсивную. Особой осторожности требует назначение препаратов пролонгированного действия, наиболее опасных в смысле тяжести побочных явлений, так как они образуют депо и медленно выводятся из организма. Бициллины и другие дюранные препараты пенициллина можно вводить только лицам, в отношении которых четко установлена хорошая переносимость антибиотиков.

Особенную угрозу представляет попадание антибиотика в кровеносный сосуд. Поэтому при введении взвеси антибиотиков в мышцу необходимо убедиться, что из иглы не выделяется кровь, т. е. что игла находится в самой толще мышцы.

Не меньшую угрозу для жизни представляет назначение пенициллина больным с аллергическими реакциями в анамнезе. Особой осторожности требует назначение пенициллина больным, предъявляющим жалобы на непереносимость каких-нибудь лекарств, что указывает на имеющийся у них синдром алергоза, в частности назначение пенициллина при бронхиальной астме.

Клинические проявления аллергических реакций. Анафилактический шок, наблюдаемый в отдельных случаях применения пенициллина и редко при лечении другими антибиотиками (стрептомицин, дигидрострептомицин, новобиоцин, тетрациклин, левомицетин, ванкомицин), является наиболее грозным осложнением, требующим быстрой диагностики и немедленных лечебных мер. Как правило, он развивается очень быстро. Ему могут предшествовать продромальные явления: зуд, крапивница, ангионевротические отеки.

Основными симптомами анафилактического шока являются: падение кровяного давления вплоть до коллапса с тахикардией или брадикардией, потеря сознания, отек лица и слизистых оболочек, крапивница, редко — рвота и понос. При тяжелых формах, наблюдаются кишечные кровотечения, диспноэ, отек мозга, поражения печени, коматозное состояние. Предрасположенность организма к развитию шока более выражена у больных, страдавших прежде различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, сенная лихорадка и т. д.).

Смерть от анафилактического шока может наступить в первые минуты и часы после введения антибиотика. Однако описаны случаи, когда больные умирали через несколько дней или недель после окончания лечения.

Наиболее важным в лечении анафилактического шока является оказание немедленной помощи больному.

1. Вводят норадреналин или адреналин (0,5—1 мл 0,1% раствора) подкожно или внутримышечно. Возможно внутривенное введение препаратов адреналина (0,1 мл 0,1% раствора) отдельно или в сочетании с подкожным введением. При продолжавшемся состоянии коллапса введение адреналина можно повторять через 5—10 минут 3 раза в день и более. Рекомендуется капельное введение норадреналина (доза 5 мг на 500 мл растворителя) вместе с кортикостероидами, 1 мл 1% раствора мезатона.

2. Преднизолон вводят в дозе 50—100 мг внутривенно (медленно!), гидрокортизон первоначально в дозе 100—250 мг внутривенно (медленно!), затем капельным методом.

3. Хлористый кальций внутривенно (10 мл 10% раствора).

4. При отеке гортани производят трахеотомию, искусственное дыхание, дают кислород (кислородные палатки).

5. Больной должен находиться в лежачем положении с низко опущенной головой (положение Тренделенбурга). Необходимо обеспечить доступ воздуха, предупреждать аспирацию рвотных масс.

6. Введение антигистаминных средств — димедрол и др. (преимущественно внутривенно).

7. При пенициллиновой этиологии шока после принятия экстренных лечебных мер (см. выше) вводят внутримышечно 800 000 ЕД пенициллиназы.

Синдром, напоминающий сывороточную болезнь, может наблюдаться при лечении пенициллином, стрептомицином, тетрациклином, виомицином и другими антибиотиками. Помимо аллергических явлений со стороны кожи и слизистых оболочек (крапивница, ангионевротический отек), у больных отмечают повышение температуры, боль в суставах, спленомегалию, эозинофилию, увеличиваются лимфатические узлы.

Наиболее ранним симптомом является набухание лимфатических узлов, иногда в сочетании с воспалительно-некротической реакцией в месте введения (феномен Артюса — Сахарова). В большинстве случаев при прекращении антибиотикотерапии синдром «сывороточной болезни» исчезает без проведения терапии.

Эозинофилия встречается сравнительно часто у больных при лечении пенициллином, стрептомицином и другими антибиотиками. Однако необходимо иметь в виду, что эозинофилия может быть связана с основным болезненным процессом, применением других медикаментов в процессе лечения. Повышение количества эозинофилов обычно бывает умеренным (до 10—12%) и не препятствует дальнейшему применению антибиотиков, но в некоторых случаях введение пенициллина сопровождается развитием эозинофильного гиперлейкоцитоза. Гиперэозинофильные реакции должны служить сигналом к отмене антибиотической терапии, так как являются показателем или предвестником развивающейся аутоиммуноагрессии.

Лейкопения и агранулоцитоз аллергической природы могут наблюдаться при назначении левомецетина, стрептомицина, тетрациклина. В ряде случаев трудно установить генез этих осложнений.

ЛЕ (LE)-феномен (от *lupus erythematosus*) — появление в мазках периферической крови и костного мозга больных крупными гомогенными включениями в нейтрофилах, подобных обнаруживаемым при красной волчанке. Этот феномен может наблюдаться при лечении пенициллином и стрептомицином.

Поражения кожи и слизистых оболочек аллергического характера встречаются при применении пенициллина, стрептомицина, тетрациклина, хлорамфеникола, новобиоцина, канамицина, эритромицина, гризеофульвина и других антибиотиков. Эти поражения кожи могут носить различный характер.

Сыпи: макулезная, пятнистые розеолы, пятнисто-папулезные (жоричневого типа), крупноточечная пятнистая (по типу скарлатины), чаще появляется при введении пенициллина повышенно чувствительным или ранее сенсibilизированным больным. Эти реакции легко устранимы и исчезают после отмены антибиотика и назначения дез-

аллергизирующих средств (димедрол, супрастин, пипольфен, хлористый кальций).

Однако в редких случаях реакции со стороны кожи и слизистых оболочек бывают очень упорными и требуются длительное лечение с применением активных и сильнодействующих дезаллергизирующих средств. Наиболее эффективно применение кортикостероидных гормонов: преднизона, преднизолона, триамсинолона и др., в дозах, диктуемых тяжестью возникшей аллергической реакции.

Больных, у которых в ответ на введение пенициллина возникают тяжелые осложнения, следует предупреждать о категорической противопоказанности повторных введений не только пенициллина, но и сульфонамидов, так как повторные сенсибилизации и углубление состояния аллергии могут в дальнейшем привести к развитию тяжелого страдания типа коллагеноза.

Дерматиты: эритематозная, уртикарная или буллезная сыпь (экфолиативные дерматиты, иногда генерализованные). Контактные дерматиты чаще всего встречаются у рабочих антибиотических производств и медицинского персонала, имеющих постоянный контакт с антибиотиком (особенно пенициллином, стрептомицином, тетрациклином, левомицетином, а также с другими антибиотиками). Контактные дерматиты могут возникать и при нанесении на кожу мазей или растворов, содержащих антибиотики, введении их внутрикожно или подкожно для определения чувствительности к препаратам.

Крапивница может наблюдаться после как местного, так и системного (парентерально, внутрь) введения антибиотиков и является одним из самых частых среди аллергических осложнений антибиотикотерапии (чаще всего при пенициллинотерапии). Крапивница возникает в ранние сроки (минуты, часы) и иногда через много дней и недель после введения антибиотика.

Ангионевротический отек (отек Квинке) может носить локализованный характер (отек губ, век, лица, половых органов) или распространяется на ряд областей (гортань, трахея, легкие). Ангионевротический отек может иметь самостоятельное значение или является составной частью общей аллергической реакции на введение антибиотиков.

Фотодерматозы — поражения кожи, проявляющиеся после воздействия солнечного света, наблюдаются в двух формах: а) фотодинамических реакций — чаще всего при применении препаратов тетрациклина, а также некоторых антибиотиков для местного применения; б) фотоаллергических реакций — при применении гризеофульвина.

Поражения дыхательных путей аллергической природы (риниты, трахеиты, бронхиты, синуситы, бронхиальная астма) чаще возникают при ингаляционном введении пенициллина и стрептомицина.

Поражения желудочно-кишечного тракта аллергической природы (стоматиты, эзофагиты, гастроэнтериты, проктиты, пруриты) отмечаются при применении пенициллина, стрептомицина.

Сосудистые поражения и поражения миокарда (периаартерииты, панартерииты) наблюдаются при лечении пенициллином и левомицетином.

Поражения нервной системы (невриты, полиневриты, плекситы, радикулиты) отмечались некоторыми авторами при лечении пенициллином, стрептомицином, левомицетином.

Поражения почек (очаговые нефриты, нефротический синдром) описаны при применении стрептомицина, пенициллина, бацитрацина, левомицетина, неомicina, полимиксина.

Профилактика и лечение аллергических явлений при антибиотикотерапии. Необходимо: 1) дифференцировать собственно аллергические состояния от токсических явлений и симптомов основного заболевания;

2) тщательно собрать анамнез у больного относительно реакций на применение антибиотиков в прошлом, аллергических заболеваний, дерматозов;

3) применять тесты на повышенную чувствительность к данному антибиотику;

4) избегать ненужных сочетаний антибиотиков и необоснованного их применения в профилактических целях у лиц с склонностью к аллергическим реакциям, избегать применения пролонгированных форм антибиотиков;

5) избегать местного применения антибиотиков, которые позже предполагают назначать парентерально (пенициллины, стрептомицины);

6) назначать антигистаминные препараты, а в тяжелых случаях — кортикостероиды и АКГГ для быстрой десенсибилизации; пенициллиназу — в случае пенициллиновой этиологии аллергической реакции;

7) наблюдать за больными в течение 15—30 минут после первого введения антибиотиков.

В каждом лечебном учреждении необходимо иметь наготове необходимые средства первой помощи для лечения тяжелых осложнений (см. «Анафилактический шок»).

При проведении пенициллинотерапии у персонала должны быть наготове: ампула с 2 мл раствора адреналина 1 : 1000, сердечные средства, стерильный шприц с иглой, а также антигистаминные препараты, годные для приема внутрь или парентерального введения.

В случае развития реакции рекомендуется вводить:

2,5% раствор димедрола	1 мл внутримышечно или 0,05 г внутрь
5% раствор эфедрина	0,5—1,0 мл внутримышечно
раствор адреналина 1:1000	0,5—1,0 мл внутримышечно (повторно)
10% раствор хлористого кальция	4 столовые ложки внутрь
сердечные средства (кофеин, кордиамин).	

После возникновения аллергических реакций, даже серьезных, их тяжелые последствия можно предотвратить комплексом мероприятий: введением антигистаминных препаратов (димедрола, дипрофена, эфедрина, супрастина, пипольфена, адреналина), а в тяжелых случаях — применением морфина, атропина и гормональных препаратов кортикостероидного ряда (инъекции гидрокортизона, прием per os преднизолона, триамсинолона).

Методы изучения сенсибилизации больных к антибиотикам. Для определения чувствительности организма к антибиотикам предложены пробы: накожная, внутрикожная и др.

Описаны реакции двух типов на внутрикожное введение пенициллина. Первая проявляется довольно выражено, немедленно после введения и указывает на анафилактический тип чувствительности, вторая — замедленная (через 1—2 дня), соответствует реакции типа сывороточной болезни. Однако опыт многих авторов показывает, что у некоторых больных, заведомо чувствительных к пенициллину,

кожные реакции не вызываются. Этот факт значительно снижает ценность кожных проб. Следует придавать несомненное значение пробам, когда они дают положительную местную и особенно общую реакцию (крапивница, повышение температуры). Необходимо иметь в виду, что у сенсibilизированных лиц при проведении кожной пробы, например на пенициллин, могут возникнуть тяжелые реакции, вплоть до анафилактического шока.

Кожные пробы. На коже больного перед лечением пенициллином оспрививательным скарификатором делают несколько крестообразных надрезов длиной не более 1 см. На надрезы помещают по 1 капле различных концентраций антибиотиков (для пенициллина от 200 до 300 000 ЕД/мл). Об интенсивности реакции судят по диаметру зоны покраснения, которая появляется через 15 минут после нанесения антибиотика.

Положительные кожные пробы могут быть обусловлены не самим антибиотиком, а, например, новокаином, используемым в качестве растворителя или входящим в молекулу антибиотика (новокаиновая соль пенициллина).

По другой модификации теста на повышенную чувствительность растворы антибиотиков вводят внутрикожно в объеме 0,02 мл (для пенициллина — раствор 10 000 ЕД/мл), а в качестве контроля — растворитель в том же объеме. Результаты учитывают через 20 минут после введения антибиотика. Величина зоны эритемы в месте введения указывает на степень сенсibilизации больного к антибиотику.

Серологические реакции основаны на возможной антигенности молекулы пенициллина (ее можно рассматривать как гаптен). Предложен ряд модификаций серологических реакций (реакции гемагглютинации, преципитации и др.). Мнения о значении этих реакций противоречивы.

В последние годы все большее применение находит высокочувствительная реакция дегрануляции базофильных лейкоцитов периферической крови (РДБЛ). Реакция основана на способности специфических аллергенов вызывать дегрануляцию базофильных лейкоцитов сенсibilизированных лиц. Реакция считается положительной, если обнаруживается дегрануляция не менее 50% базофильных лейкоцитов при контакте с аллергеном (например, пенициллином). Методически наиболее простой является микромодификация данной реакции («серологическая» РДБЛ). Для ее постановки берут до 1 мл сыворотки больного (хранить при 1—4°), любые лейкоциты (животных, данного больного, донора) и раствор антигена (например, пенициллина). Реакцию ставят на предметном стекле, под контролем микроскопа. По степени дегрануляции базофильных лейкоцитов (учитывается под микроскопом) судят о наличии в сыворотке больного сенсibilизирующих антител.

ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Токсические реакции специфичны для каждого антибиотика. Они характеризуются довольно очерченной симптоматикой и возникают значительно чаще аллергических реакций, поскольку всякое лекарство, помимо лечебного действия, вызывает некоторые токсические явления у больного. В отличие от аллергических реакций, которые могут возникать от ничтожных количеств антибиотика, выраженность токсических реакций находится в зависимости от дозы.

Токсические реакции могут быть обусловлены самим веществом, сопутствующими примесями, а также продуктами разрушения антибиотика в организме (в результате ацетилирования, гидролиза, окисления и других процессов).

Интенсивность реакций зависит не только от потенциальной токсичности антибиотического вещества, но и от метода его введения, длительности лечения, состояния организма больного. В силу этих причин при рациональном применении антибиотиков токсическое действие может быть устранено или сведено к минимуму.

Особое значение имеет знание индивидуальных особенностей больного, течения заболевания, особенностей всасывания и распределения препаратов с возможным токсическим действием (стрептомицин, неомин, полимиксин и др.). Внимание следует уделять больным с нарушением функции почек и печени, кровообращения, пороками сердца, патологией обменных процессов.

Нейротоксические явления свойственны антибиотикам ряда групп:

а) действие на слуховой нерв VIII пары черепномозговых нервов (мономицин, канамицин, неомин, стрептомицин, флоримицин, ристомицин);

б) действие на вестибулярный аппарат (стрептомицин, виомицин, канамицин, неомин, гентамицин). Токсическое действие стрептомицина и аминогликозидов на VIII пару черепномозговых нервов выражается в потере слуха и вестибулярных расстройствах.

В характере поражений органа слуха имеется разница между стрептомицином и неоминцином. При лечении стрептомицином эти реакции бывают большей частью слабыми, временными (в отдельных случаях может выявиться стойкое и прогрессирующее поражение VIII пары черепномозговых нервов), многие больные способны переносить без осложнений инъекции стрептомицина в течение нескольких месяцев. Неомин вызывает осложнения значительно чаще и в более значительной и устойчивой степени; они могут возникнуть уже после 7—10-дневного применения этого препарата. Учитывая данный факт, неомин следует применять главным образом, местно и внутрь;

в) действие на зрительный нерв (стрептомицин, левомицетин, циклосерин, полимиксин);

г) явления полиневрита (стрептомицин, полимиксин, амфотерицин В, циклосерин);

д) парестезии, головные боли, головокружения, атаксия (полимиксин, стрептомицин, циклосерин, амфотерицин В);

е) различные поражения центральной нервной системы (циклосерин, неомин, полимиксин, гризеофульвин, амфотерицин В, пенициллин, стрептомицин);

ж) нервно-мышечная блокада (аминогликозиды, стрептомицин, полимиксин);

з) прямое токсическое действие при интраокулярном введении (пенициллин, стрептомицин, тетрациклин, левомицетин и ряд других антибиотиков).

Нефротоксические реакции могут сопровождать лечение виомицином, полимиксином, бацитрацином, амфотерицином В, неоминцином, мономицином, канамицином и стрептомицином, гризеофульвином, ристоцетином.

Нефротоксичность полимиксинов связана с их полипептидной природой. Препараты неоминцина вызывают тяжелые дегенеративные изменения паренхимы почек, и поэтому применять парентерально их

не рекомендуется. Близкий к этому антибиотику канамицин обладает значительно меньшей токсичностью и при коротких курсах лечения у больных с нормальной функцией почек с успехом может заменить неомицин.

Гепатотоксические явления. Многие антибиотики накапливаются в больших концентрациях в желчи (тетрациклин, эритромицин, новобиоцин) и могут вызывать поражения печени.

Гепатоцеллюлярная форма лекарственной желтухи свойственна гризеофульвину, новобиоцину, триацетилолеандомицину, стрептомицину, тетрациклинам, амфотерицину В, флоримицину и другим препаратам.

Тяжелые поражения печени иногда возникают при парентеральном введении тетрациклинов, в случае превышения средних терапевтических доз у больных с нарушением выделительной функции почек. Описаны поражения печени и поджелудочной железы при лечении тетрациклинами женщин, страдающих пиелонефритом в период беременности. Хлортетрациклин вызывал значительно более выраженные поражения печени, чем тетрациклин и окситетрациклин.

Лекарственная желтуха наблюдается в редких случаях при применении новобиоцина, особенно у детей раннего возраста. Побочные явления прекращаются после отмены препарата.

Токсическое действие на желудочно-кишечный тракт ряда антибиотиков (тетрациклин, эритромицин, гризеофульвин, амфотерицин В, фузидин и др.) проявляется в виде тошноты, рвоты, анорексии, болей в области живота, поноса и др. Обычно эти явления носят не столь выраженный характер, чтобы отменять антибиотикотерапию. Однако при резких изменениях микрофлоры кишечника под влиянием антибиотиков широкого спектра действия могут возникать серьезные осложнения.

Влияние на кроветворную систему. Гипопластические анемии наблюдаются в редких случаях при применении левомецетина и амфотерицина В, гемолитические анемии — при применении левомецетина, стрептомицина, апластические анемии — при использовании левомецетина. Лейкопения с агранулоцитозом может иметь место при лечении левомецетином, ристоцетином, гризеофульвином, тромбопения — при применении ристоцетина и левомецетина. Как правило, кроветворение восстанавливается после прекращения лечения. Тяжелые поражения костного мозга описаны при лечении левомецетином, особенно при его длительном применении. Частота случаев аплазии костного мозга под влиянием левомецетина точно не установлена.

В развитии агранулоцитоза и гипоплазии кроветворения нельзя исключить роль аутоиммунных механизмов или снижения устойчивости клеток крови к лекарственным веществам вследствие дефицита ферментов по типу развития некоторых гемолитических анемий (лекарственная гемоглобинурия и пр.). Учитывая большую редкость гипоплазии кроветворения при лечении антибиотиками, некоторые авторы ставят вопрос о том, что это осложнение возникает у лиц, уже имеющих генетический дефект костномозгового кроветворения. Антибиотики при этом могут играть роль толчка в преждевременной реализации процесса.

Тератогенное действие антибиотиков — побочное действие препаратов на плод, связанное с их проникновением через плацентарный барьер. Описаны случаи поражения слуха у новорожденных при лечении беременных стрептомицином, слуха и почек — при лечении неомицином и канамицином. Под действием тетрациклина у беремен-

ных могут возникать пигментация зубов и повреждение зубной эмали, повышенная склонность к кариесу. Описано влияние на рост костей плода (замедление скелетообразования) при введении беременным больших доз тетрациклинов. В связи с возможностью токсического действия на плод за 3—6 недель до родов противопоказано применение левомецетина, тетрациклина, новобноцина, стрептомицина, канамицина.

Лечение токсических осложнений проводится по схеме, которая указана для аллергических реакций. При поражении слуха рекомендуются витамины В₁ и В₁₂. При токсических реакциях показаны внутривенные вливания глюкозы. При агранулоцитозе и гипоплазии кроветворения дозы преднизолона должны быть увеличены до 50—60 мг (взрослым). Рекомендуются инъекции витаминов В₁₂ и В₆.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ АНТИБИОТИКОВ

В эту группу входят обусловленные антибиотиками суперинфекции и внутрибольничные инфекции (госпитализм), а также побочные явления, связанные с нарушением состава так называемой нормальной микрофлоры организма больного (дисбактериоз), баланса витаминов, реакцией бактериолиза (Яриш-Герксгеймера), влиянием на состояние иммунитета больного.

Суперинфекции могут носить как эндогенный, так и экзогенный характер. В процессе антибиотикотерапии, обеспечившей излечение основного процесса, многие апатогенные либо условно патогенные микроорганизмы начинают усиленно размножаться и могут стать источником нового заболевания (эндогенная суперинфекция).

Эндогенные суперинфекции могут вызываться различными микроорганизмами — стафилококками, синегнойной палочкой, протеем, кишечной палочкой, анаэробами, патогенными грибами: а) естественно нечувствительными к данному антибиотику; б) приобретшими устойчивость в процессе антибиотикотерапии.

Форма течения суперинфекций и их локализация могут быть различными: менингиты, абсцессы мозга (вследствие эндокардита и сепсиса), поражения мочевых путей, желудочно-кишечного тракта, желчных путей, дыхательных путей, ЛОР-органов, слизистых и кожных покровов, глаз и т. д.

Эндогенная суперинфекция может быть обусловлена тем же видом микроорганизма, который вызывает основной патологический процесс, но с иной степенью чувствительности к антибиотикам, а также новым видом возбудителя. Это явление наблюдается при лечении дифтерии, пневмонии, туберкулеза, скарлатины и может служить источником новых осложнений у данного больного.

Эндогенная инфекция передается воздушным путем или путем непосредственного контакта. Источником инфекции служат носоглотка больных и персонала, воздух помещений, медицинские инструменты и т. д.

Госпитализм (внутрибольничные инфекции). Понятие было введено в обиход задолго до внедрения в клинику методов асептики и антисептики и открытия антибиотиков. В современной понимании под «госпитализмом» подразумевают проблему внутрибольничных инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам формами микроорганизмов (главным образом стафилококками).

Возникновение внутрибольничных инфекций связано с рядом факторов. Комплексный характер этих заболеваний обусловлен взаимоотношением организма больного, внешней среды и этиологического начала — возбудителя. Особенную опасность внутрибольничные заболевания представляют для новорожденных с несформировавшимся иммунитетом и практическим отсутствием защитных механизмов в отношении инфекций (особенно стафилококковой). Развитию внутрибольничных инфекций могут способствовать различные диагностические и оперативные вмешательства, а также понижение сопротивляемости организма больного под влиянием длительного истощающего заболевания, лучевой терапии, применения кортикостероидов, цитостатиков. Все эти обстоятельства создают благоприятные условия для развития суперинфекции (чаще стафилококковой) штаммами микробов, устойчивыми к антибиотикам. Отбору и распространению патогенных стафилококков в лечебных учреждениях способствует нерациональная и бессистемная антибиотикотерапия. Большую опасность представляют носители патогенных стафилококков среди персонала лечебных учреждений, а также медицинский персонал и больные, страдающие различными стафилококковыми заболеваниями, которые могут передавать возбудителя при прямом контакте или другими путями, например воздушно-капельным. Инфекции, вызванные устойчивыми формами стафилококков, разнообразны по локализации и течению.

Профилактические меры борьбы со стафилококковыми инфекциями являются комплексными и требуют совместной работы клиницистов и бактериологов. Обычные санитарно-гигиенические меры (дезинфекция, стерилизация, строгое соблюдение всех правил антисептики и асептики в лечебных учреждениях), изоляция носителей патогенных стафилококков от больных в сочетании со строго этиологической и рационально построенной антибиотикотерапией уменьшают опасность возникновения и распространения внутрибольничных инфекций.

Кандидозы. К этой группе суперинфекций относятся заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Антибиотикотерапия (особенно применение препаратов широкого спектра действия) нарушает обычные соотношения между различными представителями нормальной микрофлоры (подавление роста бактерий и усиленное размножение дрожжеподобных грибов) и способствует активации *Candida* и распространению их у ослабленных больных.

В соответствии с классификацией А. Н. Аравийского (П. Н. Кашкин; 1958) выделяют следующие основные формы кандидозов.

А. Кандидозы наружных покровов

П о р а ж е н и я к о ж и

1. Интертригинозные заболевания.
2. Дизидрозиформные заболевания.
3. Очаговые высыпания других локализаций.
4. Распространенные поражения.
5. Ваннные кандидозы.
6. Профессиональные кандидозы.

П о р а ж е н и я п р и д а т к о в к о ж и

1. Поражения ногтей и околоногтевых валиков.
2. Поражения волосистой части головы.

Поражения слизистой оболочки

1. Поражение полости рта.
2. Поражение слизистых оболочек наружных органов.

Б. Висцеральные, системные кандидозы

1. Дыхательных путей.
2. Желудочно-кишечного тракта.
3. Мочеполовой системы.
4. Мышечной системы.
5. Костной системы.
6. Сердечно-сосудистой системы.
7. Нервной системы.
8. ЛОР-органов.
9. Органа зрения.
10. Системные заболевания многих органов.
11. Септикопиемические формы с поражением многих органов.

В. Распространенные и локализованные левуриды

Г. Кандидозные осложнения

Кроме того, целесообразно подразделять висцеральные кандидозы (А. М. Ариевич) на следующие группы:

- 1) первичные кандидозы;
- 2) вторичные кандидозы (суперинфекции);
- 3) терминальные кандидозы, возникающие у хронических и истощенных больных.

Кандидозам чаще всего подвержены новорожденные дети, не обладающие достаточно развитыми защитными реакциями, а также резко ослабленные больные с глубокими нарушениями обмена веществ.

Необходимо отметить, что высеv *Candida* со слизистых оболочек, из мокроты, кала, мочи наблюдался и в норме, и у больных в «до-антибиотическую эру». В терминальных стадиях заболевания у резко ослабленных основной болезнью лиц может произойти генерализованная инвазия *Candida* внутренних органов и без вмешательства антибиотиков. Вероятность септического кандидоза при лечении антибиотиками невелика в процентном отношении.

Преувеличенный страх перед возможными кандидозами приводит в некоторых лечебных учреждениях к отказу от антибиотической терапии именно в тех случаях, когда имеются обязательные или витальные показания к массивному применению антибиотиков.

Местные кандидозы, поверхностные поражения слизистых оболочек не представляют опасности и обычно не должны являться сигналом для прекращения антибиотического лечения. Между тем нередко приходится наблюдать, как некоторые врачи при явном терапевтическом эффекте от примененного антибиотика необоснованно отменяют его, заметив на слизистой оболочке полости рта у больного отдельные кандидозные элементы.

Отмена антибиотиков широкого спектра и замена их другими (пенициллины, стрептомицины, эритромицины), введение нистатина или леворина в комплексе со всеми видами витаминов полностью излечивают больных от местных кандидозов.

Вместе с тем необходимо соблюдать разумную осторожность как в клиническом, так и в лабораторном плане. Необходимо всемерно устранять факторы, способствующие развитию кандидозов, улучшать питание и витаминные запасы больных, активизировать защитные приспособительные механизмы. При необходимости следует принимать такие меры, как терапия стероидами и гемотрансфузии, энергично лечить основное заболевание, тщательно наблюдать за состоянием слизистых оболочек. Быстрое распространение поражений слизистых оболочек и кожи, нарастающее количество *Candida* в моче, мокроте и кале являются сигналами возможного развития тяжелых кандидозных поражений.

При решении вопроса о дальнейшем продолжении антибиотикотерапии следует подходить к больному строго индивидуально, оценивая состояние основного процесса. При первых признаках генерализации грибковой инфекции введение антибактериальных антибиотиков немедленно прекращают и начинают лечение противогрибковыми препаратами.

Лечение кандидозных осложнений является сложной задачей, хотя чаще всего они подвергаются обратному развитию после отмены антибактериальных антибиотиков.

При лечении кандидозов кожных покровов применяют 2% спиртовые или водные растворы метилового фиолетового (метилвиолет), малахитового зеленого (малахитгрюн), кристаллического фиолетового (кристалвиолет), генцианового фиолетового (генцианвиолет). Менее эффективны 3% растворы метиленового синего и 1% раствор бриллиантовой зелени. Применяют также 5—10% растворы азотно-кислого серебра, 2—20% растворы, полуторахлористого железа, 2—10% растворы медного купороса, 10% растворы буры в глицерине, раствор Люголя и др.

Специфическими средствами лечения генерализованных кандидозов являются противогрибковые антибиотики, в особенности нистатин, леворин, амфотерицин В (схемы лечения см. соответствующие разделы справочника).

Реакция бактериолиза — реакция Яриш-Герксхеймера («терапевтический шок»). При антибиотикотерапии некоторых инфекций возможны своеобразные осложнения, связанные с быстрым разрушением микробов и освобождением большого количества эндотоксинов. Эти явления наблюдаются обычно в начале антибиотикотерапии при больших дозах как бактерицидных, так и бактериостатических антибиотиков.

Они начинаются остро, с потрясающего озноба, лихорадки, тахикардии, обильного пота; возможна диарея. В тяжелых случаях отмечаются понижение температуры, коллапс, потеря сознания, олигурия, анурия, что при отсутствии лечения может привести к летальному исходу. Симптомы реакции бактериолиза напоминают явления, наблюдающиеся при септических состояниях, вызванных грам-отрицательными микроорганизмами, а также при гемотрансфузионном шоке.

Образование эндотоксинов характерно для следующих возбудителей инфекционных заболеваний: сальмонелл, шигелл, бруцелл, кишечной палочки, синегнойной палочки, протей, возбудителя коклюша, пастерелл, спирохет, микобактерий.

Зарегистрированы проявления реакции бактериолиза различной интенсивности при антибиотикотерапии брюшного тифа, коклюша, сифилиса, бруцеллеза, лептоспироза и др. Обычно симптомы инто-

Побочные явления антибиотикотерапии

Антибиотик	Аллергические явления					Токсические явления										Местнораздражающее действие				Тератогенное действие							
	всего	кожа	слизистые оболочки	анафилактический шок	кровь	почки	печень	слух	вестибулярный аппарат	нервная система					при внутримышечном введении	при внутривенном введении	при внутримышечном введении	при внутривенном введении									
										зрительный аппарат	зрение	периферические нервы	центральная нервная система	желудочно-кишечный тракт													
Пенициллины	1-10	1-10	1-10	±	-	-	-	-	1-10	-	-	-	-	-	1	1	1	+	1	1	1	+	+	+	+		
Стрептомицины	10-20	1-10	1	±	±	E	-	1-10	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Тетрациклины	20	1	1-10	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Хлорамфеникол (левомицетин)	1	1	1	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Макролиды	1	1	1	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Новобийоцин	10-20	10-20	1	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Ванкомицин	+	+	1	-	10	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	10-20	10-20	10-20	4
Ристоцетин	1-10	1-10	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Фузидин	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Канамицин	1	1	+	-	-	1-10 ¹	-	+	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Неомицин	1	1	+	-	-	10-20	-	20	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Паромомицин	1	1	-	-	-	10-20	-	20	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Полимиксины	1	1	-	-	-	10-20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Амфотерицин В	1	1	1	-	+	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Гризеофульвин	1	1	1	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Циклосерин	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+
Виомицин (флоримицин)	1	1	-	-	-	20	-	10-20	1-10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	1	1	1	+

¹ Побочные явления зависят от дозы или характерны лишь для некоторых препаратов антибиотика.

Условные обозначения: цифры — частота побочных явлений в процентах; — побочное действие не описано; + побочные явления встречаются крайне редко (менее 1% случаев); ± описаны единичные случаи побочных явлений.

ксикации появляются вскоре после начала лечения антибиотиками, а их возникновение свидетельствует о высокой чувствительности возбудителя к данному этиотропному средству.

Предотвратить развитие тяжелых реакций бактериолиза в большинстве случаев можно при соблюдении режима антибиотикотерапии, сочетанном применении антибиотиков с антигистаминными препаратами и т. д.

Влияние антибиотиков на витаминный обмен. Некоторые антибиотики действуют на обмен витаминов в организме непрямым путем, подавляя синтез витаминов в кишечнике, нарушая всасывание витаминов, поступающих с пищей, подавляя образование промежуточных продуктов, участвующих в синтезе витаминов. При многих инфекциях потребность в витаминах повышена. Между тем при некоторых заболеваниях назначают диету, бедную витаминами. В этих условиях антибиотикотерапия является дополнительным фактором, способствующим гиповитаминозу.

В ряде случаев при антибиотикотерапии наблюдается клиническая картина, связанная с недостаточностью в организме больного определенных витаминов (B_2 , B_6 , B_{12} , РР, пантотеновая кислота и др.) и проявляющаяся в ухудшении общего состояния, анорексии, поражениях кожи и слизистых оболочек рта, желудочно-кишечного тракта, гениталий, невротических расстройствах. Назначение соответствующих витаминов позволяет предупредить или успешно бороться с явлениями гипо- и авитаминоза, возникающими в процессе антибиотикотерапии. С этой целью применяют смеси препаратов антибиотиков и витаминов, а также производные некоторых антибиотиков с витаминами — пантотенат стрептомицина, дигидрострептомицин-аскорбинат и др.

Влияние на состояние иммунитета. Антибиотикотерапия оказывает существенное влияние на взаимоотношения макро- и микроорганизма в течении инфекционного процесса. При раннем начале лечения (особенно бактерицидными антибиотиками) происходит быстрое освобождение организма больного от возбудителей инфекции. Результатом этого чаще всего является выздоровление, которое может наступить даже при отсутствии условий и времени для формирования специфического клеточного или гуморального иммунитета. Однако (особенно при использовании бактериостатических антибиотиков) возможно и неполное освобождение организма от возбудителей. Под влиянием суббактериостатических концентраций антибиотиков уменьшается антигенный материал и снижается иммунизирующая активность возбудителя. Следствием недостаточной напряженности иммунитета является возникновение рецидивов и вторичных инфекций, что особенно характерно для течения брюшного тифа, скарлатины, бруцеллеза и др.

Побочные явления комплексной этиологии. Некоторые побочные явления, развивающиеся в процессе антибиотикотерапии, могут быть вызваны одновременно рядом факторов. Помимо аллергических и токсических реакций, в генезе этих осложнений играют роль подавление нормальной микрофлоры кишечника, суперинфекция устойчивыми штаммами микробов и гиповитаминоз. Течение комплексных реакций усложняется в ряде случаев индивидуальными особенностями больного, сопутствующими заболеваниями, истощением, оперативными вмешательствами. Примером подобных реакций может служить одно из наиболее тяжелых осложнений антибиотикотерапии — стафилококковые энтероколиты.

Возможные реакции несовместимости при одновременном применении антибиотиков и других лекарственных веществ

Антибиотик	Другие лекарственные препараты	Возможное действие на организм	Механизм одновременного действия
Канамицин	Курареподобные мышечные релаксанты, наркотики, анестетики	Усиление курарезизирующего действия, нарушение регуляции кровообращения	Нейромышечная блокада
Неомицин	Препараты, снижающие кровяное давление, курареподобные мышечные релаксанты, наркотики, анестетики	Снижение кровяного давления, усиление курарезизирующего действия, нарушение регуляции кровяного давления	То же
Стрептомицин	Препараты, снижающие кровяное давление, наркотики, гистамин	Снижение кровяного давления, усиление курарезизирующего действия, парестезии, беспокойство	
Тетрациклин	Вещества, обладающие гепатотоксическим действием (например, барбитураты)	Усиление нагрузки на печень	Нарушение ферментивной активности печени
Полимиксин В	Курареподобные мышечные релаксанты, наркотики, анестетики	Усиление курарезизирующего действия, нарушение регуляции кровообращения	Нейромышечная блокада

Энтероколиты (стафилококковые энтероколиты, псевдомембранозные энтероколиты, холероподобный синдром) чаще всего наблюдаются при применении тетрациклинов, реже — стрептомицина, левомицетина, аминогликозидов и других антибиотиков. Энтероколиты развиваются в результате исчезновения нормальной микрофлоры кишечника и замещения ее резистентными, образующими энтеротоксины стафилококками.

При формах с более легким течением этиологическим фактором могут служить синегнойная палочка, кишечные палочки, устойчивые энтерококки, патогенные грибы рода *Candida*. Эти осложнения чаще всего имеют место после оперативных вмешательств при послеоперационном применении антибиотиков.

Своевременный диагноз энтероколитов основывается на клинических проявлениях и бактериологическом исследовании препаратов из проб кала выделений и идентификации возбудителей, изучении их чувствительности к антибиотикам.

В легких случаях достаточно отмены антибиотика. В тяжелых случаях вводят жидкости, возмещают дефицит электролитов (другие меры см. «Анафилактический шок»). Антибиотикотерапия: полусинтетические пенициллины (оксациллин) — по 1 г через 1 час в течение 4 часов, затем в той же дозе — каждые 4 часа (эти антибиотики можно вводить внутримышечно); канамицин внутрь или внутримышечно, ванкомицин, эритромицин и другие антибиотики. Терапия должна продолжаться 3 дня после исчезновения стафилококков из кала. При энтероколитах кандидозной этиологии применяют нистатин (см.).

Коло-аноректальный синдром выражается в колите, проктите, анусопрурите, болезненных дефекациях, тенезмах, слизисто-кровянистых испражнениях. Этот синдром чаще всего возникает при лечении тетрациклином, реже — левомицетином и эритромицином. Симптомы раздражения появляются либо сразу после начала лечения, либо на 4—5-й день терапии. С целью профилактики и лечения применяют витамины группы В, колибактерии или продукты, содержащие молочнокислые микроорганизмы.

Генито-аноректальный синдром проявляется в прурите гениталий, переходящем в баланит или вульвовагинит. Развитие этого синдрома обусловлено местным раздражающим действием антибиотика, его алергизирующими или токсическими свойствами, гиповитаминозом, замещением нормальной микрофлоры резистентными стафилококками, грамотрицательными микроорганизмами, грибами. Лечение: соответствующие антибиотики в сочетании с местной симптоматической терапией.

Несмотря на разнообразие побочных явлений, вызываемых антибиотиками, их относительная частота невелика (табл. 93). Значение характера побочных явлений дает возможность в каждом случае применения антибиотиков рационально выбирать препарат, метод его введения и схему терапии, что позволяет добиться успеха лечения, предупреждая или сводя к минимуму возможные осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Антибиотики. Экспериментально-клиническое изучение. Под ред. З. В. Ермольевой. М., 1956; М., 1969.
- Антибиотики и их клиническое применение. Под ред. З. В. Ермольевой. М., 1954.
- Антибиотики. Краткий справочник. Под ред. С. М. Навашина. М., 1969.
- Аскарлов У. А. Основные проявления побочного действия антибиотиков в клинике. Ташкент, 1960.
- Балш М. Г. Введение в учение об инфекционных болезнях. Бухарест, 1961.
- Билибин А. Ф. Химиотерапия инфекционных заболеваний. М., 1958.
- Ваксман З. А. Антагонизм микробов и антибиотические вещества. М., 1947.
- Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1966.
- Гаузе Г. Ф. Лекции по антибиотикам. М., 1959.
- Герольд М. и др. Антибиотики. М., 1966.
- Государственная Фармакопея СССР. Изд. X. М., 1969.
- Гров Д. С., Рендалл В. А. Руководство по лабораторным методам исследования антибиотиков. М., 1958.
- Дмитриева В. С., Семенов С. М. Микробиологический контроль активности антибиотических препаратов. М., 1964.
- Егоров Н. С. Выделение микробов-антагонистов и биологические методы определения их активности. М., 1967.
- Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. М., 1964.
- Ермольева З. В. Пенициллин. М., 1946.
- Ермольева З. В. Стрептомицин. М., 1956.
- Ермольева З. В. Антибиотики. Интерферон. Бактериальные полисахариды. М., 1968.
- Кассирский И. А. Очерки рациональной химиотерапии. М., 1950.
- Кассирский И. А. и Милевская Ю. Л. Очерки современной клинической терапии. Ташкент, 1966.
- Кашкин П. Н. Кандидозы. М., 1958.
- Кашкин П. Н. Побочное действие антибиотиков. М., 1962.
- Кашкин П. Н. и др. Антибиотики. М., 1970.
- Клиническое применение антибиотиков. Под ред. В. Х. Василенко, Е. А. Говорович, В. А. Шорина. Л., 1966.
- Кожыбский Т., Ковшик-Гиндифер С., Курилович В. Антибиотики. Происхождение. Природа. Свойства. Т. I, II. Варшава, 1969.
- Красильников Н. А. Антагонизм микробов и антибиотические вещества. М., 1958.
- Краткое руководство по антибиотикотерапии. Под ред. И. Г. Руфанова. М., 1964.
- Лебедева М. Н., Воропаева С. Д. Лекарственная устойчивость микроорганизмов. М., 1960.
- Либов А. Л. Побочное действие антибиотиков. М., 1958.

- Лечение инфекционных больных. Под ред. Г. П. Руднева. М., 1960.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. 2, М., 1967.
- Механизм действия антибиотиков. Под ред. Д. Готлиба и П. Шоу. М., 1969.
- Некачалов В. Я. Кандидозы как осложнения антибиотической терапии. Л., 1957.
- Планельес Х. Х., Харитонова А. М. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М., 1966.
- Полусинтетические пенициллины. Под ред. С. М. Навашина. М., 1969.
- Практическое руководство по стрептомицинотерапии. Под ред. З. В. Ермольевой и В. Я. Шлапоберского. М., 1958.
- Производство антибиотиков. Под ред. С. М. Навашина и др. М., 1970.
- Рабухин А. Е. Стрептомицин в лечении туберкулезного больного. М., 1951.
- Руфанов И. Г. Хирургическая инфекция. В кн.: Справочник хирурга. М., 1961, с. 513.
- Сазыкин Ю. О. Антибиотики как ингибиторы биохимических процессов. М., 1968.
- Стратегия химиотерапии. М., 1960.
- Чернух А. М., Кивман Г. Я. Антибиотики группы тетрациклинов. М., 1962.
- Шлапоберский В. Я. Пенициллин в хирургии. М., 1951.
- Шемякин М. М., Хохлов А. С., Колосов М. Н., Бергельсон Л. Д., Антонов В. К. Химия антибиотиков. Т. 1 и 2. М., 1961.
- Шорин В. А. Осложнения, вызываемые антибиотиками. М., 1958.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аборт септический, антибиотикотерапия 281
- Абсцесс легкого, антибиотикотерапия 278
- мозга, антибиотикотерапия 278
 - печени, антибиотикотерапия 279
 - яичников, антибиотикотерапия 281
- Агранулоцитоз аллергической природы 298
- Активность испытуемого препарата, расчет 42
- Актиномицин D 238
- Актиномицины 237
- Актиномикоз, антибиотикотерапия 255
- Акушерство, антибиотикопрофилактика, показания 280
- Аллергические реакции при применении антибиотиков 295
- — клиническое проявление 297
 - — лечение 299
 - — механизм возникновения 296
 - — профилактика 299
- Амебиаз, антибиотикотерапия 255
- Аминогликозиды 192
- Ампициллин 88
- активность 89
 - всасывание 89
 - выведение 89
 - действие антимикробное 89
 - — — спектр в сравнении с другими антибиотиками (таблица) 90
 - дозы 91
 - концентрация в сыворотке крови (таблица) 91
 - методы применения 89
 - побочные явления 92
 - показания к применению 89
 - растворы для разведения стандартов 39
 - распределение 89
 - физико-химические свойства 88
 - форма выпуска 92
- Амфотерицин В 231
- всасывание 232
 - выведение 232
 - действие противогрибковое 231
 - — — спектр (таблица) 232
 - дозы 233
 - побочное действие 233
 - показания 233
 - распределение 232
 - физико-химические свойства 231
- Ангина, антибиотикотерапия 293
- Ангионевротический отек при лечении антибиотиками 299
- Антибактериальный спектр антибиотиков 14
- Антибиотики, антимикробный спектр (таблица) 46—49
- бактериостатический тип действия 21
 - бактерицидный тип действия 21
 - в акушерстве 279
 - — гинекологии 279
 - — медицине 7
 - — процессе операции 275
 - влияние на витаминный обмен 308
 - — — обмен веществ микробной клетки 22
 - — — состояние иммунитета 307
 - всасывание (таблица) 50—53
 - выведение (таблица) 50—53
 - группы антрациклинов 242
 - — аурсоловой кислоты 240
 - — стрептонигина 244
 - изменение содержания в крови в зависимости от применяемых доз и метода введения (таблица) 26
 - история 22
 - классификация 23
 - концентрация минимальная подавляющая (МПК) 24
 - медицинские требования 20
 - механизм антимикробного эффекта 21
 - определение 20
 - побочное действие 294
 - — — комплексной этиологии 308
 - при гнойной инфекции брюшной полости 278
 - — — — грудной полости 278
 - — — — кости 276, 277
 - — — — мягких тканей 276, 277
 - — — — полости черепа 277
 - — — — лечения гнойно-септических осложнений 275
 - — — — раневых инфекций 279
 - применение в клинике, особенности 255
 - противогрибковые 223
 - противоопухолевые 237
 - противотуберкулезные второго ряда 218
 - распределение в организме (таблица) 50—53
 - растворы приготовление 29
 - содержание в организме, определение методом диффузии в агар 34
 - — — — серийных разведений 44
 - спектр антибактериальный 14
 - терминология 20
 - устойчивость микробов к ним 25

- Антибиотики, характеристика об-
щая 20
- чувствительность микробов 24
- — — взятие проб для опреде-
ления 28
- — — определение 28
- — — — методом двукратных
серийных разведений 29
- — — — — дисков 31
- — — — — диффузии в агар 31
- — — — — канавки (Флеминг)
33
- — — — — серийных разведе-
ний в бульоне 29
- — — — — плотной питатель-
ной среды 30
- — — питательные среды для
определения 28
- — — — — требования к ним
28
- Антибиотикотерапия 246
- аллергические реакции 291
- влияние на кроветворную си-
стему 303
- выбор дозы 15
- — препарата 247
- выработка правильных показа-
ний 13
- *ex juvantibus* 14
- гепатотоксические явления 302
- дерматиты 298
- длительность 15
- классификация побочных яв-
лений по Кассирскому 296
- клиническая эффективность 17
- клинические аспекты 12
- кожные пробы 301
- комбинированная 249
- — возможные комбинации 250
- — действие аддитивное 250
- — — антагонистическое 250
- — — индифферентное 250
- — — синергидное 250
- — оценка в действии 252
- — побочные явления 253, 308
- — показания 249
- — рекомендации для практи-
ки 253
- — цель 250
- нейротоксические явления 302
- нефротоксические реакции 302
- обеспечение достаточных кон-
центраций антибиотика в по-
раженной области 246
- отбор дифференцированный 14
- побочные реакции, классифика-
ция по Кассирскому 295
- — явления (таблица) 309
- показания 247
- понятие 12
- поражение дыхательных путей
299
- — желудочно-кишечного трак-
та 299
- — кожи 298
- — миокарда 299
- — нервной системы 299
- — почек 299
- — слизистых 298
- — сосудистые 299
- последствия необоснованного
бессистемного применения ан-
тибиотиков 248
- профилактика и лечение ал-
лергических явлений 300
- Антибиотикотерапия, рациональная,
основные задачи 246
- ритм введения препаратов 15
- серологические реакции 301
- тератогенное действие 303
- токсические реакции 301—303
- этиотропность 246
- тератогенное действие 303
- токсическое влияние на желу-
дочно-кишечный тракт 302
- — — кроветворную систе-
му 303
- токсические реакции 301
- Антимикробный спектр антибио-
тиков (таблица) 46—49
- Артрит гнойный, антибиотикотера-
пия 277
- Аурантии 240
- Ауреомицин 137
- Бензилпенициллин 55
- активность биологическая 56
- калиевая соль 56
- натриевая соль 56
- Бензатинпенициллин 71
- введение внутриагтериальное 68
- — внутривенное 68
- — внутримышечное 67
- — ингаляционным методом 69
- — интратрахеальное 68
- — эндолюмбальное 68
- всасывание 62
- выведение 62
- для капель в нос 69
- — — в ухо 69
- для орошения раневых поверх-
ностей 69
- дозы 67
- единица действия 56
- калиевая соль 56
- — — активность общая 57
- — — — теоретическая 57
- — — — товарных препаратов
57
- — — физические свойства
(таблица) 56
- концентрация в спинномозговой
жидкости после однократного
парентерального введения (таб-
лица) 65
- концентрация в сыворотке кро-
ви (таблица) 63
- — — — — зависимость от ве-
личины введенной внутримышеч-
но дозы (таблица) 63
- — — — — после однократно-
го приема внутрь в дозе
200 000 ЕД (таблица) 65
- — — — — при внутримышеч-
ном введении больших доз (таб-
лица) 64
- лекарственные формы 67
- натриевая соль 56
- — — активность общая 57
- — — — теоретическая 57
- — — — товарных препаратов 57
- — — физические свойства (таб-
лица) 56
- новокаиновая соль 57
- — — активность теоретическая
57
- — — — товарных препаратов 57

- Бензатинпенициллин, новокаиновая соль, дозы 70
- — — показания к применению 70
- — — физические свойства (таблица) 56
- — — форма выпуска 70
- применение в офтальмологии 69
- — местное 69
- — методы 67
- — показания 67
- — при нагноительных процессах в брюшной полости 69
- распределение 62
- растворы для разведения стандартов 39
- синонимы 55
- соли, физические свойства (таблица) 56
- спектр антимикробный (таблица) 58
- средние концентрации и время нахождения в сыворотке крови (таблица) 63
- стабильность солей (таблица) 57
- физико-химические свойства 55
- форма выпуска 70
- формула 55
- Биомицин 137, 164
- Бициллин 71
- 272
- 372
- 572
- активность биологическая 72
- — теоретическая 72
- дозы 72
- — для детей 73
- показания к применению 72
- препараты комбинированные 72
- противопоказания к применению 73
- физико-химические свойства 71
- форма выпуска 73
- Бруцеллез, антибиотикотерапия 255
- Бронхиты, антибиотикотерапия 267
- Бронхопневмония, антибиотикотерапия 268
- Бронхоэктатическая болезнь, антибиотикотерапия 267
- Брунеомицин 244
- методы применения 244
- механизм действия 244
- побочное действие 245
- показания 244
- форма выпуска 245
- Ванкомицин 109
- активность стандартного препарата 109
- всасывание 110
- выведение 110
- действие антимикробное 109
- — — спектр (таблица) 110
- дозы 111
- единица действия 109
- концентрация в сыворотке крови при внутривенном введении (таблица) 111
- методы применения 111
- побочные явления 112
- показания 111
- распределение 110
- физико-химические свойства 109
- форма выпуска 111
- Велациклин 137
- Венерические болезни, антибиотикотерапия 286
- Вибрамицин 163
- Внутренние болезни, антибиотикотерапия 267
- Всасывание антибиотиков (таблица) 50—53
- Вульвовагинит, антибиотикотерапия 280
- Выведение антибиотиков из организма (таблица) 50—53
- Генито-аноректальный синдром 311
- Гентамицин 208
- всасывание 209
- выведение 209
- действие антимикробное 208
- — — спектр (таблица) 209
- концентрация в сыворотке крови после внутримышечного введения 210
- методы применения 210
- побочное действие 211
- показания 210
- распределение 209
- физико-химические свойства 208
- Гинекология, антибиотикопрофилактика, показания 280
- Глазные болезни, антибиотикотерапия 291
- Гликоциклины 154
- активность биологическая 154
- выведение из организма 154
- дозы 154
- методы введения 154
- физико-химические свойства 154
- форма выпуска 155
- Гонорея, антибиотикотерапия 286
- Госпитализм, обусловленный антибиотиками 304
- Грамицидин С 216
- действие антимикробное 216
- — — спектр (таблица) 217
- методы применения 217
- показания 217
- физико-химические свойства 216
- форма выпуска 218
- Гранулема венерическая, антибиотикотерапия 287
- Гризеофульвин 234
- всасывание 235
- выведение 235
- действие противогрибковое 234
- концентрация в сыворотке крови 235
- побочное действие 237
- показания 236
- распределение 235
- Физико-химические свойства 234
- форма выпуска 236
- Гризеофульвин-форте 236
- Дактиномицин 238
- методы применения 238
- механизм действия 238
- побочное действие 239
- показания 238
- форма выпуска 239
- Дерматиты при лечении антибиотиками 299
- Дибьюмициновая мазь 167

- Дигидропенициллин F 54
 Дигидрострептомицин 172
 — активность антибиотическая в сравнении со стрептомицином (таблица) 177
 — — теоретическая 174
 — — товарных препаратов 174
 — аскорбинат 187
 — — дозы 187
 — — показания к применению 187
 — — форма выпуска 188
 — нейротоксические реакции, частота по сравнению со стрептомицином (таблица) 189
 — пантотенат 184
 — — дозы 184
 — — показания к применению 184
 — — физико-химические свойства 184
 — — форма выпуска 185
 — побочное действие 188
 Дизентерия бактериальная, антибиотикотерапия 255
 Дитетрациклин 153
 Дитетрациклиновая глазная мазь 153
 Дифтерия, антибиотикотерапия 257
 Доксициклин 163
 — всасывание 163
 — дозы 164
 — побочные явления 164
 — показания 164
 — противопоказания 164
 — схемы лечения 164
 — форма выпуска 164
 Дыхательных путей поражения при лечении антибиотиками 299
 Желудочно-кишечного тракта поражения при лечении антибиотиками 299
 Заболевания ЛОР-органов, антибиотикотерапия 293
 Зоны задержки роста микробов, зависимость их величины от степени чувствительности микроорганизмов (таблица) 32
 Инфекция (и) век, антибиотикотерапия 291
 — верхних дыхательных путей, антибиотикотерапия 293
 — мочевых путей у беременных, антибиотикотерапия 283
 — — — детей, антибиотикотерапия 283
 — почек и окружающих тканей, антибиотикотерапия 283
 — придатков, антибиотикотерапия 281
 — придаточных полостей носа, антибиотикотерапия 294
 — роговицы, антибиотикотерапия 293
 — слезных органов, антибиотикотерапия 292
 Инфекционные болезни, антибиотикотерапия 255
 Ирит острый, антибиотикотерапия 293
 Калневая соль бензилпенициллина 56
 Капамицин 196
 — А 196
 — В 196
 — С 196
 — всасывание 200
 — выведение 200
 — действие антимикробное 197
 — — — спектр (таблица) 198
 — дозы 202
 — единица действия 197
 — концентрация в сыворотке крови при внутримышечном введении (таблица) 200
 — лекарственные формы 201
 — методы применения 201
 — побочное действие 203
 — показания 201
 — распределение 200
 — раствор для разведения стандартов 41
 — физико-химические свойства 197
 — форма выпуска 203
 Кандидозы 305
 — висцеральные, системные 306
 — классификация Аравийского 305
 — лечение 306
 — наружных покровов 305
 — осложнения 306
 — формы 305
 Карбенициллин 92
 — активность 92
 — всасывание 92
 — выведение 92
 — действие антимикробное 92
 — — — спектр (таблица) 93
 — дозы 94
 — концентрация в сыворотке крови (таблица) 93
 — методы введения 94
 — побочные явления 94
 — показания 94
 — распределение 92
 — физико-химические свойства 92
 Карбункул, антибиотикотерапия 276
 Квинке отек при лечении антибиотиками 299
 Кожные болезни, антибиотикотерапия 285
 — — — местная 284
 — — — общая 284
 Коклюш, антибиотикотерапия 257
 Колимицин 192
 Колиэнтериты, антибиотикотерапия 258
 Коло-аноректальный синдром 309
 Кольпиты-вагиниты, антибиотикотерапия 281
 Кома печеночная, антибиотикотерапия 272
 Концентрация антибиотика минимальная подавляющая (МПК) 24
 Конъюнктивит, антибиотикотерапия 292
 Крапивница при лечении антибиотиками 299
 Левомецетин 126
 — активность 126
 — всасывание 129
 — выведение 129
 — — из организма (таблица) 131
 — действие антимикробное 126
 — — — механизм 127

Левомецетин, действие антимикробное спектр (таблица) 128
 — дозы 132
 — — — — — средние при пероральном применении (таблица) 132
 — концентрация в сыворотке крови при пероральном применении (таблица) 130
 — лекарственные формы 131
 — методы применения 131
 — побочное действие 134
 — показания 131
 — противопоказания 132
 — распределение 129
 — стеариновый эфир 132
 — физико-химические свойства 126
 — форма выпуска 132
 Леворин 228
 — дозы 228
 — единица действия 228
 — натриевая соль 229
 — — — — — дозы 229
 — — — — — побочное действие 229
 — — — — — показания 229
 — — — — — форма выпуска 229
 — показания 228
 — раствор для разведения стандартов 42
 — форма выпуска 229
 Левуриды локализованные 305
 — распространенные 305
 Лейкопения аллергической природы 298
 Лекарственная устойчивость вторичная 17
 — — — — — первичная 17
 — — — — — профилактика 18
 Лимфаденит, антибиотикотерапия 277
 Лимфангит, антибиотикотерапия 277
 Ле(Le)-феномен 298
 Линкомицин 115
 — всасывание 117
 — выведение 117
 — действие антимикробное 116
 — — — — — спектр (таблица) 116
 — дозы 118
 — концентрация в сыворотке крови (таблица) 117
 — методы применения 118
 — побочные явления 118
 — показания 118
 — распределение 117
 — физико-химические свойства 116
 Макролиды 96
 Мастит, антибиотикотерапия 282
 Мастоидит острый грудных детей, антибиотикотерапия 294
 Менингит гнойный, антибиотикотерапия 287—289
 Метациклин 162
 — дозы 163
 — показания 163
 — форма выпуска 163
 Метициллин 81
 — активность теоретическая 81
 — всасывание 82
 — выведение 82
 — действие антимикробное 81
 — — — — — спектр (таблица) 82
 — дозы 84
 — — — — — для детей 84

Метициллин, концентрация в сыворотке крови после внутримышечного введения (таблица) 83
 — методы применения 83
 — побочные явления 84
 — показания 83
 — распределение 82
 — физико-химические свойства 81
 — форма выпуска 84
 Микробы, группы чувствительности к антибиотикам 24
 — устойчивость к антибиотикам 25
 — чувствительность к антибиотикам, определение 28
 Миокарда поражения при лечении антибиотиками 299
 Мицерин 192
 Мономицин 204
 — всасывание 206
 — выведение 206
 — действие антимикробное 205
 — — — — — спектр (таблица) 205
 — дозы 206
 — единица действия 204
 — побочное действие 207
 — показания 206
 — распределение 206
 — физико-химические свойства 204
 — форма выпуска 207
 Морфоциклин 155
 — дозы 156
 — физико-химические свойства 155
 — форма выпуска 156

Натриевая соль бензилпенициллина 56
 Неомицин 192
 — всасывание 193
 — выведение 193
 — действие антимикробное 193
 — — — — — спектр (таблица) 194
 — дозы, 194, 195
 — методы применения 194
 — побочное действие 196
 — показания 194
 — распределение 193
 — раствор для разведения стандартов 41
 — физико-химические свойства 193
 — форма выпуска 196
 Нервная система, поражения при лечении антибиотиками 299
 Нервной системы заболевания, антибиотикотерапия 287
 Нистатин 224
 — всасывание 226
 — выведение 226
 — действие противогрибковое 225
 — — — — — спектр (таблица) 225
 — дозы 226
 — единица действия 225
 — механизм действия 226
 — натриевая соль 227
 — побочное действие 228
 — показания 226
 — раствор для разведения стандартов 42
 — физико-химические свойства 224
 — форма выпуска 227
 Новоблоцин 106
 — активность теоретическая 106
 — — — — — товарных препаратов 106
 — всасывание 107

- Новобноцин, выведение 107
- действие антимикробное 106
 - — — спектр (таблица) 107
 - дозы 108
 - концентрация в сыворотке крови (таблица) 108
 - методы применения 108
 - побочные явления 109
 - показания 108
 - распределение 107
 - раствор для разведения стандартов 41
 - физико-химические свойства 106
 - форма выпуска 109
- Ожоговая болезнь, антибиотикотерапия 279
- Оксациллин 84
- активность теоретическая 85
 - всасывание 85
 - выведение 85
 - действие антимикробное 85
 - — — спектр (таблица) 86
 - дозы (таблица) 88
 - концентрация в сыворотке крови (таблица) 87
 - методы применения 87
 - побочные явления 88
 - показания 87
 - распределение 85
 - растворы для разведения стандартов 40
 - физико-химические свойства 85
 - форма выпуска 88
- Окситетрациклин 137, 158
- активность теоретическая 159
 - — товарных препаратов 159
 - дозы 160
 - единица действия 159
 - лекарственные формы 159
 - методы применения 159
 - основание, растворимость в воде при 25° и различных значениях pH (таблица) 159
 - показания 159
 - раствор для разведения стандартов 40
 - суспензия 160
 - таблетки с витаминами 160
 - физико-химические свойства 158
 - форма выпуска 160
 - хлоргидрат 159
 - — для внутримышечного введения 161
- Окситетрациклиновая глазная мазь 162
- Олеандомицин 101
- активность теоретическая 102
 - — товарных препаратов 102
 - всасывание 103
 - выведение 103
 - действие антимикробное 102
 - — — спектр (таблица) 103
 - единица действия 102
 - концентрация в сыворотке крови (таблица) 104
 - методы применения 104
 - побочные явления 105
 - показания 104
 - распределение 103
 - раствор для разведения стандартов 41
 - триацетильный эфир 102
- Олеандомицин, триацетильный эфир дозы 105
- физико-химические свойства 102
 - форма выпуска 105
 - фосфат 104
 - — дозы 104
- Олететрин 156
- для внутривенного введения 157
 - — — — дозы 158
 - — — — форма выпуска 158
 - таблетки 156
 - — дозы 156
 - — концентрация в сыворотке крови при пероральном введении (таблица) 157
 - — форма выпуска 157
- Оливомицин 240
- единица действия 240
 - методы применения 241
 - механизм действия 240
 - побочное действие 242
 - показания 241
- Операция хирургическая, антибиотикотерапия 275
- Остеомиелит острый, антибиотикотерапия 277
- хронический, антибиотикотерапия 277
- Отек Квинке при лечении антибиотиками 299
- Отит острый, антибиотикотерапия 294
- хронический, антибиотикотерапия 294
- Отморозение, антибиотикотерапия 289
- Панариций, антибиотикотерапия 277
- Панкреатит гнойный, антибиотикотерапия 279
- Пантотеновокислая соль дигидрострептомицина 184
- Параметрит, антибиотикотерапия 281
- Пасомицин 183
- дозы 183
 - показания к применению 183
 - форма выпуска 184
- Пенициллин(ы) 54
- аллергические реакции 77
 - анафилактический шок 77
 - всасывание 62
 - выведение 62
 - действие антимикробное 57
 - F 54
 - G 54
 - K 54
 - X 54
 - И 55
 - концентрация в сыворотке крови после однократного внутримышечного введения бициллина (таблица) 72
 - — терапевтическая в крови 63
 - механизм действия 61
 - названия (таблица) 54
 - определение содержания в сыворотке (таблица) 45
 - побочное действие 77
 - — — токсического характера 78
 - — — — группы (по Планельсу) 78
 - полусинтетические 79
 - — группы 80

- — характеристика общая 80
- природные 55
- производство 55
- Певидиллин (ы) распределение 62
- сравнение активности в отношении некоторых микроорганизмов (таблица) 61
- сравнительная чувствительность стафилококков к ним (таблица) 86
- строение (таблица) 54
- Пенициллиновый тип устойчивости микробов 26
- Перисальпингит, антибиотикотерапия 281
- Перитонит, антибиотикотерапия 278
- Пиелонефрит острый, антибиотикотерапия 283
- хронический, антибиотикотерапия 283
- Пиодермия, антибиотикотерапия 286
- Пиосальпинкс, антибиотикотерапия 281
- Пирролидинометилтетрациклин 137
- Питательные среды для определения активности антибиотиков методом диффузии в агар (таблица) 36
- — — чувствительности микробов к антибиотикам 28
- Пневмония, антибиотикотерапия 268
- Побочные реакции при антибиотикотерапии, классификация по Кассирскому 296
- — — связанные с химиотерапевтическим действием антибиотиков 303
- Полямиксин (ы) 211
- В 211, 214
- — сульфат, суточные дозы 214
- всасывание 213
- выведение 213
- Е 212, 214
- действие антимикробное 212
- — — спектр (таблица) 212
- М 212, 215
- — побочное действие 215
- — форма выпуска 215
- распределение 213
- растворы для разведения стандартов 42
- Послеродовые осложнения, антибиотикотерапия 281
- Почки, поражения при лечении антибиотиками 299
- Простатит, антибиотикотерапия 284

- Раневая инфекция, антибиотикотерапия 279
- Распределение антибиотиков в организме (таблица) 50—53
- Растворы антибиотиков, приготовление 29
- применяемые для разведения стандартов и испытуемых образцов, условия приготовления и хранения (таблица) 39
- Реакция бактериолиза 307
- Яриш-Герксхаймера 307
- Реверин 137
- Ревматизм, антибиотикопрофилактика 272
- Ретициты, антибиотикотерапия 293

- Риккетсиозы, антибиотикотерапия 258
- Ристомидин 112
- всасывание 113
- Ристомидин, выведение 113
- действие антимикробное 112
- — — спектр (таблица) 113
- дозы 115
- единица действия 112
- концентрация в сыворотке крови при внутривенном введении (таблица) 114
- методы применения 114
- побочные явления 115
- показания 114
- распределение 113
- физико-химические свойства 112
- форма выпуска 115
- Ристоцетин, см.
- Ристомидин 112
- Рифамицин(ы) 121, 123
- всасывание 125
- выведение 125
- действие антимикробное 124
- — — спектр (таблица) 124
- дозы 125
- методы применения 125
- побочные явления 125
- показания 125
- распределение 125
- физико-химические свойства 123
- форма выпуска 125
- Рифоцин 122
- всасывание 122
- выведение 122
- действие антимикробное 122
- дозы 123
- методы применения 123
- побочные явления 123
- показания 123
- распределение 122
- физико-химические свойства 122
- форма выпуска 123
- Рожистое воспаление, антибиотикотерапия 259
- Ролитетрациклин 137
- Рондомидин 162
- Рубомидин 242
- методы применения 243
- побочное действие 243
- показания 243
- физико-химические свойства 242
- форма выпуска 244

- Сальмонеллезы, антибиотикотерапия 259
- Сальпингит, антибиотикотерапия 281
- Семидиллин 88
- Сенсбилизация больных к антибиотикам, методы изучения 300
- Септические заболевания, антибиотикотерапия 262
- — анаэробной этиологии, антибиотикотерапия 266
- — вызванные грамотрицательными микроорганизмами, антибиотикотерапия 265
- — — клебсиеллами, антибиотикотерапия 265
- — — палочкой инфлюэнцы, антибиотикотерапия 266
- — — снежной палочкой, антибиотикотерапия 266

- — — фридлендеровскими бак-
териями, антибиотикотерапия 265
- — — менингококковой этиологии,
антибиотикотерапия 264
- Пневмококковой этиологии, анти-
биотикотерапия 263
- — — протейной этиологии, анти-
биотикотерапия 265
- — — стафилококковой этиологии,
антибиотикотерапия 263
- — — стрептококковой этиологии,
антибиотикотерапия 262
- Серологические реакции 301
- Сибирская язва, антибиотикотера-
пия 259
- Синдром коло-аноректальный 309
- напоминающий сывороточную
болезнь 298
- Синтомицин 133
- дозы 133
- линимент с новокаином 134
- побочное действие 136
- эмульсия 133
- Сифилис, антибиотикотерапия 287
- Скарлатина, антибиотикотерапия
260
- Сосудистые поражения при лече-
нии антибиотиками 299
- Стрептомициллин 185
- дозы 185
- показания 185
- противопоказания 186
- форма выпуска 186
- Стрептомицин (ы) 172
- активность антибиотическая в
сравнении с дигидрострептоми-
цином *in vitro* (таблица) 177
- — — теоретическая 174
- — — товарных препаратов 174
- влияние температуры и pH на
устойчивость (таблица) 174
- всасывание 179
- выведение 179
- действие антимикробное 174
- — — спектр (таблица) 176
- концентрация в сыворотке кро-
ви при внутримышечном вве-
дении (таблица) 179
- механизм действия 178
- нейротоксические реакции, ча-
стота по сравнению с дигидро-
стрептомицином (таблица) 189
- основные показатели различных
препаратов (таблица) 173
- побочное действие 188
- получение 172
- распределение 179
- растворы для разведения стан-
дартов 40
- сульфат 181
- активность теоретическая 174
- — — дозы 181
- — — показания 181
- — — противопоказания 182
- — — способы применения 181
- — — форма выпуска 182
- физико-химические свойства 172
- хлоркальциевый комплекс 182
- — — дозы 183
- — — — — способы применения
183
- — — — — форма выпуска 183
- Стрептомициновый тип устойчиво-
сти микробов 26
- Стрептосаюзид 186
- дозы 186
- Стрептосаюзид, методы приме-
нения 186
- показания 186
- форма выпуска 187
- Суперинфекция, обусловленная ан-
тибиотиками 304
- Сыпь аллергического происхожде-
ния при антибиотикотерапии-
298
- Терапевтический шок 307
- Террамицин 137
- Тест-культура для определения ак-
тивности антибиотиков методом
диффузии в агар (таблица) 36
- Тетрациклин (ы) 137, 149
- активность 141
- — — теоретическая 150
- — — товарных препаратов 150
- всасывание 144
- выведение 144
- выведение из организма при
пероральном и парентеральном
применении (таблица) 148
- действие антимикробное 138
- — — спектр (таблица) 140
- дозы 147, 150
- единица действия 150
- зависимость инактивации вод-
ных растворов от pH среды
(таблица) 139
- капсулы 151
- концентрации бактериостатиче-
ские (таблица) 141
- — — бактерицидные (таблица) 141
- концентрация в сыворотке кро-
ви при внутривенном введении
(таблица) 146
- — — — — внутримышеч-
ном введении (таблица) 147
- — — — — приеме внутрь
(таблица) 145
- — — — — минимальная подавляющая
рост микробов 141
- лекарственные формы 150
- методы применения 150
- механизм действия 144
- побочное действие 168
- — — профилактика 171
- показания 150
- продолжительность 50% инак-
тивации водных растворов (таб-
лица) 138
- распределение 144
- растворимость в воде (табли-
ца) 138
- растворы водные, стабильность
(таблица) 139
- растворы для разведения стан-
дартов, 40
- с витаминами в таблетках 151
- — — нистатином в таблетках 151
- связывание белками сыворотки
при температуре 37° (таблица)
142
- содержание в крови матери и
пупочной вене плода (таблица)
147

- суспензия 151
- таблетки 151
- устойчивость микробов 143
- физико-химические свойства 137, 149
- форма выпуска 151
- Тетрациклины (ы), хлоргидрат в свечах 152
- хлоргидрат для внутримышечного введения 151
- — зубные конусы 153
- Тетрациклиновая глазная мазь 152
- Тиф брюшной, антибиотикотерапия 256
- Токсические реакции при лечении антибиотиками 301—303
- Тонзиллит, антибиотикотерапия 293
- Трахома, антибиотикотерапия 292
- Триацетилолеандомицин 105
- Трихомциин 230
- действие противогрибковое 230
- дозы 230
- единица действия 230
- показания 230
- физико-химические свойства 230
- Туляремия, антибиотикотерапия 260

- Урологические заболевания, антибиотикотерапия 282
- — вызванные аэробактером, антибиотикотерапия 282
- — — грамотрицательными микроорганизмами, антибиотикотерапия 282
- — — грамположительными микроорганизмами, антибиотикотерапия 283
- — — кишечной палочкой, антибиотикотерапия 282
- — — протеем, антибиотикотерапия 282
- — — синегнойной палочкой, антибиотикотерапия 282
- — — стафилококками, антибиотикотерапия 282
- — — энтерококками, антибиотикотерапия 283
- Устойчивость лекарственная вторичная 17
- — первичная 17
- — профилактика 18
- микробов к антибиотикам, быстрота возникновения 25
- — — механизм возникновения 25
- — — — перекрестная 27
- — — — принципы предупреждения 28
- — — — тип пенициллиновый 26
- — — — стрептомициновый 26

- Феноксиметилпенициллин 64
- активность специфическая 75
- — теоретическая 75
- — товарных препаратов 75
- гранулы для приготовления суспензии 75
- дозы 75
- — для детей 75
- — при интервале между введениями 4—6 часов (таблица) 76
- концентрация в сыворотке крови после однократного приема внутрь в дозе 200 000 ЕД (таблица) 65
- лекарственные формы 75
- методы применения 75
- Феноксиметилпенициллин, показания 75
- растворы для разведения стандартов 39
- суспензия 76
- — дозы для детей (таблица) 76
- таблетки 75
- физико-химические свойства 74
- форма выпуска 75, 76
- Флегмона, антибиотикотерапия 276
- Флоримицин 218
- всасывание 219
- выведение 219
- действие антимикробное 218
- концентрация в сыворотке крови 219
- методы применения 219
- побочное действие 220
- показания 219
- распределение 219
- раствор для разведения стандартов 41
- физико-химические свойства 218
- форма выпуска 220
- Фотодерматозы при лечении антибиотиками 299
- Фрамицин 192
- Фузидин 118
- всасывание 120
- выведение 120
- действие антимикробное 119
- — — механизм 119
- — — спектр (таблица) 119
- дозы 121
- концентрация в сыворотке крови при введении внутрь (таблица) 120
- методы применения 120
- побочные явления 121
- показания 120
- распределение 120
- физико-химические свойства 118
- Фурункулез, антибиотикотерапия 276

- Химиотерапия, понятие 12
- Хирургические заболевания, антибиотикотерапия 273
- — профилактическое применение антибиотиков 273
- Хлорамфеникол, см. Левомецетин 126
- Хлортетрациклин 137, 164
- активность теоретическая 165
- — товарных препаратов 165
- единица действия 165
- дозы 166
- — для детей 166
- лекарственные формы 165
- методы применения 165
- натриевая соль 168
- показания 165

- раствор для разведения стандартов 40
- с витаминами в таблетках 166
- — нистатином в таблетках 166
- суспензия 166
- физико-химические свойства 165
- форма выпуска 166
- Хлортетрациклиновая мазь глазная 167
- Холангит, антибиотикотерапия 272
- Холера азиатская, антибиотикотерапия 261
- Холецистит, антибиотикотерапия 273
- Хризомаллин 240

- Цефалоспорины 94
 - показания 96
 - полусинтетические, действие антимикробное 96
 - — — спектр (таблица) 95
 - — концентрации средние в сыворотке крови после внутримышечного введения (таблица) 96
- Циклосерин 221
 - всасывание 221
 - выведение 221
 - действие антимикробное 221
 - дозы 223
 - концентрация в сыворотке крови 222
 - методы применения 222
 - побочное действие 223
 - показания 222
 - распределение 221
 - растворы для разведения стандартов 41
 - физико-химические свойства 221
 - форма выпуска 223
- Цистит, антибиотикотерапия 284

- Чашки со средами и тест-микробом для определения содержания антибиотиков в организме методом диффузии в агар 35
- Чувствительность микробов к антибиотикам 24
 - — — — — взятие проб для определения 28
 - — — — — определение 28
 - — — — — определение методом двукратных серийных разведений 29
 - — — — — — — дисков 31
 - — — — — — — диффузии в агар 31
 - — — — — — — канавки (Флеминг) 33
 - — — — — — — серийных разведений в бульоне 29
 - — — — — — — серийных разведений в плотной питательной среде 30
 - — — — — питательные среды для определения 28
 - — — — — — — требования к ним 28
 - — — — — — — распределение на основе минимальной подавляющей рост концентрации (схема Уэлча) 24
- — — — — распределение по степени (схема Кирби) 25
- — — — — степени 24, 25
- Чувствительность стафилококков к различным пенициллинам в сравнении (таблица) 86
- Чума, антибиотикотерапия 261, 262

- Шанкр мягкий, антибиотикотерапия 287
- Шок анафилактический 297
 - терапевтический 307

- Экмоновоциллин 71
 - дозы 71
 - показания 71
 - состав 71
 - срок циркуляции в организме 71
 - форма выпуска 71
- Эмпиема, антибиотикотерапия 269
- Эндокардит острый, антибиотикотерапия 270
 - подострый септический, антибиотикотерапия 271
- Эндометрит, антибиотикотерапия 281
- Эндоцервицит, антибиотикотерапия 281
- Энтероколиты 309
- Эозинофилия 298
- Эритема экссудативная мультиформная, антибиотикотерапия 285
- Эритроэра, антибиотикотерапия 285
- Эритромицин 97
 - активность теоретическая 97
 - — — — — товарных препаратов 97
 - всасывание 98
 - выведение 98
 - действие антимикробное 98
 - — — — — спектр (таблица) 98
 - дозы 100
 - единица действия 97
 - концентрация в сыворотке крови (таблица) 99
 - методы применения 99
 - показания 99
 - побочные явления 101
 - распределение 98
 - раствор для разведения стандартов 40
 - физико-химические свойства 97
 - форма выпуска 101
- Этиотропность 246
- Эулевомидетин 132
 - дозы для детей (таблица) 133
 - физико-химические свойства 132
 - форма выпуска 133
- Эфициллин 73
 - дозы 74
 - — — — — для детей 74
 - показания 74
 - правила введения 74
 - противопоказания 74
 - суспензия 74
 - физико-химические свойства 73
 - форма выпуска 74

- Яриш-Герксгеймера реакция 307
- Ячмень, антибиотикотерапия 292

СИНОНИМЫ АНТИБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

- | | | |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Abhocillin 70 | Chloromycetin 126 | Erycin 97 |
| Achromycin 149 | Ciclovalidin 221 | Erythrocyne 97 |
| Actilin 192 | Cidomycin 208 | Erythromycin 97 |
| Actinomycin D 238 | Cinopenil 81 | Eskacillin V 74 |
| Aerosporin 211 | Closina 221 | Estaficillina 81 |
| Albamycin 106 | Colistin 212 | Estopen 73 |
| Alficetyn 126 | Colomycin 212 | |
| Ambramycin 149 | Coly-Mycin 212 | Falapen 55 |
| Amimycin 101 | Conspen 54 | Farmiserina 221 |
| Amplital 88 | Coryfax 172 | Fenacillin 74 |
| Aquacillin 70 | Cosmegen 238 | Fenoxicillin 74 |
| Ariseophlavin 106 | Cryptocillin 84 | Fenoxypen 74 |
| Aureomycin 164 | Crystacillin 70 | Flabeline 81 |
| Aureomicina 164 | Crystapen 55 | Flocillin 70 |
| Aureomykoin 164 | «Curling»-Factor 234 | Framycetin 192 |
| | Cyclomycine 149 | Fucidin 118 |
| Bayer-5427 88 | Cycloserin 221 | Fucidine 118 |
| Bactemycin 172 | | Fulcin 234 |
| Belkamycin 212 | Dactinomycin 238 | Fulvicin 234 |
| Benzathin-penicillin 71 | Deripen 73 | Fungicidin 224 |
| Benzathacil 71 | Deschlorbiomycin 149 | Fungistatin 224 |
| Binotal 88 | Dibencil 71 | Fusidin 118 |
| Biocillin 70 | Dicromycine 172 | |
| Biophenicol 126 | Didrocyn 172 | Gabbromycina 204 |
| Biostat 158 | Dihydrostrep 172 | Garamycin 208 |
| Biotexin 106 | Dihydrostreptomycin 172 | Garymycin 208 |
| Bristacyclin 149 | | Gelacillin 55 |
| BRL-1341 88 | Dimocillin 81 | Gentamycin 208 |
| BRL-2064 92 | Diplostrep 172 | Geomycin 158 |
| Bronchocillin 73 | Distacillin 74 | Gramicidine 216 |
| Bronchopen 73 | Distaquaine V 74 | Gramidine 216 |
| Bykomycin 192 | Distrepcin 172 | Gramoderm 216 |
| | Dictacillin 88 | Grifulvin 234 |
| Carbenicillin 92 | Doramycin 172 | Griseofulvin 234 |
| Cardelmycin 106 | Doxycycline 163 | Grisovin 234 |
| Catenulin 204 | Duapen 71 | Grisovina 234 |
| Cathocin 106 | Duomycin 164 | |
| Cathomycin 106 | Duracillin 70 | Hostacyclin 149 |
| Celbenin 81 | Duropenin 71 | Humatin 204 |
| Celliomycin 218 | | Hydroxymycin 204 |
| Chemicetina 126 | Embryostat 158 | Hydroxytetracyclin 158 |
| Chloramphycyn 126 | Endostrep 172 | |
| Chlorbiolina 126 | Enterfram 192 | Ilotycin 97 |
| Chlorocyclin 164 | Erithromycina 97 | Inamycin 106 |
| | | Iodocillina 73 |

Kamycine 196
 Kanamytrex 196
 Kanacyn 196
 Kanamycin 196
 Kannasyn 196
 Kantrex 196
 Kantrox 196
 Keimicina 196
 Kenicetin 126

 Leopenicillin 55
 Leocomycin 126
 Leucopenin 81
 Lincocin 115
 Lincolnensin 115
 Lincomycin 115
 Liquacillin 55

 Matrimycin 101
 Meropenin 74
 Methacycline 162
 Micropenin 84
 Monomycin 204
 Moronal 229
 Myacine 192
 Mycifradin 192
 Myclvin 115
 Mycostatin 224

 Neo-Penil 73
 Neomin 192
 Neomycin 192
 Nivemycin 192
 Novocillin 70
 Novomycin 106
 Nystatin 224

 Oleandocyn 101
 Oracilline 74
 Oral-Penicillin V 74
 Oratren 74
 Orientomycin 221

 Ospen 74
 Oxamycin 221

 PA-93 106
 Panmycin 149
 Pantomicina 97
 Pantomycin 184
 Penadur 71
 Penavlon 55
 Penbritin 88
 Penbrock 88
 Penester 73
 Penicillin II 55
 Penicillin G 55
 Penistafil 81
 Pen-Oral 74
 Penstafol 81
 Pentrexyl 88
 Polycillin 88
 Polycycline 149
 Polymixin 211
 Procain-penicillin 70
 Prestaphlin 84
 Pyopen 92

 Resistomycin 196
 Resistopen 84
 Riomitsin 158
 Ristocetin 112
 Rocilin 74
 Romcil 101
 Randomycin 162
 Ryomycin 158

 Salvostrept 172
 Sigmanycin 156
 Soframycine 192
 Solucillin 70
 Solupen 55
 Specilline G 55
 Spheromycin 106
 Spontin 112

 Sporostatin 234
 Stabicilline 74
 Stapencr 84
 Staphicillin 81
 Steclin 149
 Strepolin 172
 Strepsulfat 172
 Streptomycin 172
 Streptonivicin 106
 Strycin 172
 Strysolin 172
 Sugracillin 55
 Supracillin 70

 Tabillin 55
 Tardocillin 71
 Terrabon 158
 Terramycin 158
 Tetrabon 149
 Tetracyn 149
 Tetradecin 149
 Thuricyclin 149
 Tifomifin 126
 Tifomycetin 126
 Tifomycine 126
 Tisomycin 221
 Toraxilina 73

 Umetracil 149

 V-Cillin 74
 V-Pen 74
 V-Penicillin 74
 Vancocin 109
 Vibramycin 163
 Vinactan 218
 Vinactin 218
 Viocin 218
 Vionycin 218
 Vulcamycin 106
 Vupeniciclin 149

 Wycilin 70

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие ко второму изданию	3
Предисловие к первому изданию	4
Антибиотики и современная медицина. <i>З. В. Ермольева</i>	7
Клинические аспекты антибиотической терапии. <i>И. А. Кассирский</i>	12

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

Общая характеристика антибиотиков	20
Чувствительность микробов к антибиотикам	24
Методы определения чувствительности микробов к антибиотикам	28
Определение содержания антибиотиков в жидкостях и тканях организма	33
Пенициллины	54
<i>А. Природные пенициллины</i>	55
Бензилпенициллин	55
Натриевая и калиевая соли бензилпенициллина	56
Новокаиновая соль бензилпенициллина	70
Экмоновоциллин	71
Бензатинпенициллин (бициллин)	71
Эфициллин	73
Феноксиметилпенициллин	74
<i>Б. Полусинтетические пенициллины</i>	79
Метициллин	81
Оксациллин	84
Ампициллин	88
Карбенициллин	92
Цефалоспорины	94
Макролиды	96
Эритромицин	97
Олеандомицин	101
Новобиоцин	106
Ванкомицин	109
Ристомидин	112
Линкомицин	115
Фузидян	118
Рифамицины	121
Рифоцин	122
Рифампицин	123
Левомецетин (хлорамфеникол)	126

Тетрациклины	137
Тетрацилин	149
Гликоцилин	154
Морфоцилин	155
Олететрин	156
Окситетрацилин	158
Метацилин	162
Доксицилин	163
Хлортетрацилин	164
Стрептомицины	172
Стрептомицин сульфат	181
Стрептомицин хлоркальциевый комплекс	182
Пасомицин	183
Дигидрострептомицин лантотенат	184
Стрептомициллин	185
Стрептосалицид	186
Дигидрострептомицин аскорбинат	187
Аминогликозиды	192
Неомицин	192
Канамицин	196
Мономицин	204
Гентамицин	208
Полимиксины	211
Полимиксин В	211
Полимиксин Е (колистин)	212
Полимиксин М	212
Грамицидин С	216
Противотуберкулезные антибиотики второго ряда	218
Флоримицин (виомицин)	218
Циклосерин	221
Противогрибковые антибиотики	223
Нистатин	224
Леворин	228
Трихомицин	230
Амфотерицин В	231
Гризеофульвин	234
Противоопухолевые антибиотики	237
Актиномицины	237
Дактиномицин	238
Группа ауреоловой кислоты	240
Оливомицин	240
Группа антрациклинов	242
Рубомицин	242
Группа стрептонигрина	244
Брунеомицин	244

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

Принципы рациональной антибиотикотерапии	246
Профилактическое применение антибиотиков	248
Комбинированная антибиотикотерапия	249

Некоторые особенности применения антибиотиков в клинике	255
Инфекционные болезни	255
Септические заболевания	262
Внутренние болезни	267
Хирургические заболевания	273
Акушерство и гинекология	280
Урологические заболевания	282
Кожные болезни	284
Венерические болезни	286
Заболевания нервной системы	287
Глазные болезни	290
Заболевания ЛОР-органов	293
Побочное действие антибиотиков	294
Литература	311
Предметный указатель Т. В. Грацинская	313
Синонимы антибиотических препаратов	322

НАВАШИН СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ
ФОМИНА ИНЕССА ПЕТРОВНА
Справочник по антибиотикам

Редактор *Н. И. Гивенталь*
Техн. редактор *З. А. Романова*
Корректор *Н. В. Агеева*
Художеств. редактор *В. П. Лысенко*
Переплет художника *Ю. Л. Максимова*

Сдано в набор 11/VI 1970 г. Подписано
к печати 18/IX 1970 г. Формат бумаги
84×108^{1/32}. 10,25 печ. л. (условных 17,22 л.)
24,35 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2.
Тираж 25 000 экз. Т-09991. МС-09.

Издательство «Медицина», Москва,
Петроварыгскаяя пер., 6/8.

Заказ № 5609. Типография им. Смирнова
Смоленского облуправления по печати,
г. Смоленск, проспект им. Ю. Гагарина, 2.

Цена 1 р. 42 к.

