

Н.В. Белобородова, М.Б. Богданов,  
Т.В. Черненкокая

# АЛГОРИТМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

*Руководство для врачей*

Москва ♦ 1999



ББК 52.81  
Б43

*Научные редакторы:*

профессор *Фомина Инесса Петровна*,  
профессор *Гельфанд Борис Романович*

*Художник*

*Бачинская Елена Николаевна*

**Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черенькая Т.В.**  
Б43 Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. — М., 1999. — 144 с, ил.  
ISBN 5-93476-001-7

Руководство посвящено практическим вопросам антибиотикотерапии наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний в стационарах и амбулаторном звене медицинской помощи.

В первой части книги излагаются те положения клинической микробиологии, которые влияют на выбор антибактериальных препаратов, приведена оценка различных антибиотиков с позиций их практической пригодности в современной клинической практике.

Во второй части представлены алгоритмы антибиотикотерапии самых частых инфекционно-воспалительных заболеваний. В частности, рассматривается лечение «внебольничных» пневмоний, в том числе у больных групп риска, «госпитальных» и послеоперационных пневмоний, антибиотикотерапия в абдоминальной и гнойной хирургии, в урологии и гинекологии.

Алгоритмы выстроены с учетом пробелов в противомикробном спектре ранее назначенного антибиотика. Для каждого алгоритма имеется детальное разъяснение. Все алгоритмы оптимизированы по трем параметрам - терапевтической эффективности лечения, его экономической эффективности и с точки зрения предотвращения развития устойчивости патогенов к антибиотикам.

В третьей части изложены организационные и финансовые вопросы управления антибиотикотерапией.

Для врачей всех специальностей, клинических фармакологов, клинических микробиологов, студентов медицинских ВУЗов.

**ББК 52.81**

© Богданов М.Б., 1999.

Все права защищены. Запрещено все производство любой части книги без письменного разрешения владельцев авторских прав.

**ISBN 5-93476-001-7**



# Содержание

## *Предисловие*

### *Введение*

Про что эта книга .....	8
Как читать эту книгу .....	9
Чего нет в этой книге .....	10

## **Часть 1. Легенды и мифы микробиологии и антибиотикотерапии**

<i>Глава 1. Возбудители инфекционно-воспалительных процессов</i> .....	12
Как классифицировать возбудителей .....	12
Грамположительные возбудители.....	13
Стрептококки.....	13
Стафилококки .....	13
Энтерококки .....	15
Грамотрицательные возбудители .....	16
Гемофильная палочка .....	16
Кишечная палочка .....	17
Клебсиеллы .....	17
Протей .....	17
Энтеробактер, серрации .....	18
Неферментирующие грамотрицательные бактерии .....	18
Возвращаясь к классификации .....	20
Анаэробы.....	20
Грибы.....	22
Внутриклеточные возбудители .....	23
<i>Глава 2. Люди и чувствительность возбудителей к антибиотикам</i> .....	26
Проблема интерпретации результатов .....	26
Проблема сбора клинического материала для анализов .....	28
<i>Глава 3. Оценка эффективности антибиотиков</i> .....	29
NCCLS и FDA .....	29
GCP .....	31
Что есть истина?.....	31
<i>Глава 4. Принципы классификации антибиотиков</i> .....	32
Антибиотики и синтетические противомикробные средства . . .	32
Антибиотики бактерицидные и бактериостатические .....	32
Классификация по химическому строению .....	33
Классификация по микробиологическим показателям к применению .....	33
<i>Глава 5. Характеристика антибактериальных препаратов</i> .....	34
Р-лактамы антибиотиков .....	34
Бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин .....	35
Ампициллин, амоксициллин .....	35
Ко-амоксициллин .....	37
Карбенициллин, пиперациллин .....	38
Оксациллин, ампиокс .....	39



Цефалоспорины первой генерации .....	40
Цефалоспорины второй генерации .....	41
Цефалоспорины третьей и четвертой генерации .....	43
Карбапенемы .....	45
Аминогликозиды .....	47
Фторхинолоны .....	50
Гликопептиды .....	51
Рифампицин .....	52
Макролиды .....	53
Линкомицин, клиндамицин .....	54
Тетрациклины .....	54
Левомецетин .....	54
Ко-тримоксазол .....	55
Сводные данные о микробиологических показаниях к применению антибиотиков .....	55
<i>Глава 6. Нежелательные явления при использовании антибиотиков ...</i>	<i>56</i>
Р-лактамы .....	57
АМИНОГЛИКОЗИДЫ.....	58
Фторхинолоны.....	59
Ванкомицин .....	60
Макролиды.....	60
<i>Часть 7. Принципы рациональной антибиотикотерапии .....</i>	<i>61</i>
Классические принципы рациональной антибиотикотерапии . . . . .	61
Цели антибиотикотерапии .....	61
Терапевтическая эффективность антибиотикотерапии и оценка вероятного возбудителя .....	62
«Домашние» и «госпитальные» возбудители .....	63
Пробелы в спектре антимикробной активности .....	63
Оценка возбудителей по Граму .....	64
Экономическая эффективность антибиотикотерапии .....	67
Предотвращение устойчивости патогенов к антибиотикам .....	68
Длительность антибиотикотерапии .....	69
Длительность эффективной антибиотикотерапии .....	69
Сроки оценки эффективности антибиотикотерапии .....	70
Нужно ли менять эффективный антибиотик на 10-й день? .	70
<b>Часть 2. Алгоритмы антибиотикотерапии</b>	
<i>Глава 8. Построение алгоритмов антибиотикотерапии.....</i>	<i>72</i>
Нозологические формы и показания к антибиотикотерапии ...	72
Стартовые схемы антибиотикотерапии и схемы продолжения .	73
Альтернативные антибиотики. Какой выбрать? .....	73
<i>Глава 9. Алгоритм антибиотикотерапии септического процесса .....</i>	<i>75</i>
Универсальная схема смены антибиотиков .....	75
Схема 1 .....	75
Схема 2 .....	77
Схема 3 .....	78
<i>Глава 10. Алгоритмы антибиотикотерапии «внебольничной» пневмонии .</i>	<i>79</i>



Крупозная пневмония .....	79
«Внебольничная», или «домашняя» пневмония.....	80
Схема 1 .....	80
Схемы 2, 3 .....	84
<i>Глава 11. Европейское и американское Руководства по лечению «внебольничных» инфекций нижних дыхательных путей .....</i>	<i>85</i>
Аминопенициллины.....	85
Эффективность аминопенициллинов.....	85
Безопасность аминопенициллинов .....	86
Доксициклин .....	87
«Новые» фторхинолоны .....	87
Пенициллин или цефалоспорин третьей генерации?.....	87
<i>Глава 12. Антибиотикотерапия пневмоний у пациентов групп риска и осложненных пневмоний .....</i>	<i>88</i>
Особенности антибиотикотерапии пневмоний у пожилых пациентов.....	88
Особенности антибиотикотерапии пневмоний при сахарном диабете .....	90
Особенности антибиотикотерапии пневмонии при агранулоцитозе .....	91
Антибиотикотерапия при деструктивных процессах в легких . . .	93
Антибиотикотерапия деструктивных пневмоний .....	93
Антибиотикотерапия абсцессов легких и эмпиемы плевры . .	94
<i>Глава 13. Особенности антибиотикотерапии пневмоний на фоне оперативных вмешательств.....</i>	<i>95</i>
Принципы лечения послеоперационной пневмонии .....	95
Антибиотикотерапия пневмонии в отделении абдоминальной хирургии.....	97
Антибиотикотерапия пневмонии в отделении урологии .....	98
Антибиотикотерапия пневмонии на фоне пиелонефрита или мочекаменной болезни .....	98
Антибиотикотерапия пневмонии в урологии у больных с мочевыми катетерами .....	99
Антибиотикотерапия пневмонии на фоне урологических реконструктивных операций.....	100
Терапия пневмонии в отделении сосудистой хирургии .....	101
Терапия пневмонии в отделении гнойной хирургии .....	102
<i>Глава 14. «Госпитальная», или "нозокомиальная» пневмония.....</i>	<i>103</i>
Рекомендации Американского торакального общества . . . . .	104
«Группы риска» или «предшествующая антибиотикотерапия»? .....	105
<i>Глава 15. Алгоритмы антибиотикотерапии бронхитов .....</i>	<i>107</i>
Антибиотикотерапия острых бронхитов .....	107
Антибиотикотерапия обострений хронических бронхитов .....	108
<i>Глава 16. Алгоритмы антибиотикотерапии в гнойной хирургии .....</i>	<i>109</i>
Стрептодермии. рожистые воспаления.....	109



Фурункулез, флегмоны, маститы, постинъекционные абсцессы	110
Остеомиелиты .....	111
Схема 1 .....	111
Схемы 2,3 .....	111
Парапроктиты, параректальные абсцессы, свищи	
аноректальной области .....	113
«Диабетическая стопа» .....	113
Схема 1 .....	113
Схемы 2,3 .....	115
<i>Глава 17. Алгоритмы антибиотикотерапии в абдоминальной хирургии</i> .....	115
Локальные перитониты.....	117
Схема 1 .....	117
Схема 2 .....	118
Схема3 .....	118
Генерализованный перитонит .....	120
Перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки .....	120
Острый панкреатит .....	121
<i>Глава 18. Алгоритмы антибиотикотерапии в урологии</i> .....	122
Острые пиелонефриты и обострения хронических	
пиелонефритов .....	123
Схема 1 .....	123
Схемы 2, 3.....	124
<i>Глава 19. Алгоритмы антибиотикотерапии в гинекологии</i> .....	125
Обострение хронического аднексита, бартолинит,	
125дисфункциональные кровотечения .....	125
Обострение хронического аднексита .....	125
Бартолинит, дисфункциональные кровотечения.....	126
Острый аднексит, пельвиоперитонит, нагноение миомы ...	127
Постабортные эндометриты .....	128
<b>Часть 3. Управление антибиотикотерапией</b>	
<i>Глава 20. Финансирование антибиотикотерапии</i> .....	130
Планирование закупок антибиотиков.....	130
Стоимость антибиотикотерапии для пациента .....	132
<i>Глава21. Организация антибиотикотерапии</i> .....	134
Кто отвечает за оптимизацию антибиотикотерапии? .....	134
Ключевые мероприятия по оптимизации антибиотикотерапии .....	135
Определение исполнителей.....	135
Разработка алгоритмов антибиотикотерапии .....	136
Список (формуляр) антибиотиков больницы .....	136
Соблюдение алгоритмов и оценка их эффективности .....	138
Карта антибиотикотерапии .....	139
Участие микробиологической лаборатории в управлении	
антибиотикотерапией .....	140
Послесловие .....	141
Список литературы .....	143



## Предисловие

Предлагаемое читателю руководство «Алгоритмы антибиотикотерапии» посвящено одной из наиболее важных проблем современной химиотерапии: оптимизации лечения бактериальных инфекций. Книга предлагает специалисту решение этой проблемы путем стандартизации назначений, четкого обоснования режимов лечения с учетом особенностей заболевания и осложнений.

Материалы всех разделов изложены в полемической манере, позволяющей врачу расширить свое видение различных аспектов антибиотикотерапии и на этой основе иметь возможность оценить состояние больного и подобрать оптимальные режимы лечения.

Основой выбора оптимальных алгоритмов является грамотная бактериологическая диагностика инфекции. В связи с этим в первой части читателя знакомят со свойствами условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей наиболее важных форм инфекционно-воспалительных заболеваний. Приведены свойства основных групп антибиотиков (спектр действия, антибиотикорезистентность, нежелательные явления), рассматриваются трудности лечения инфекций, обусловленные распространением множественноантибиотикоустойчивых штаммов *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, неферментирующих грамотрицательных бактерий и других патогенов.

Приведенные во второй части алгоритмы антибиотикотерапии предлагают врачу ориентиры для выбора оптимальных стартовых схем лечения; при неудачах — для быстрого анализа их причин и принятия решения о смене препаратов.

Заслуживает поддержки позиция авторов о недопустимости использования препаратов резерва (цефалоспорины третьей, четвертой генерации, карбапенемы, ванкомицин, фторхинолоны) без строгих показаний. Подобные ограничения как удешевляют лечение, так и улучшают его результаты за счет предотвращения сдвигов в микробиологическом пейзаже пациентов, а следовательно, уменьшения риска селекции коллирезистентных штаммов возбудителей. Следует также отметить, что практическая реализация такого подхода позволит сохранить перечисленные антимикробные средства в арсенале врача на долгие годы.

Очень важными являются вопросы экономики лечения, поставленные авторами в третьей части, что особенно актуально в связи с высокой стоимостью антибиотиков и их частым применением в стационарах (20 — 30 % общих затрат на лекарства в зависимости от профиля больницы).

Достоинством руководства является совмещение в нем информации о современных особенностях антибиотикотерапии и организационных вопросов ее грамотного проведения. Такой подход в России на уровне учебников, монографий, руководств, справочников представлен впервые.

Рекомендуемый авторами принцип коллегиальности при разработке мероприятий по оптимизации антибактериальной терапии, включая со-



здание алгоритмов лечения, применяется во всем мире, однако не внедрен до настоящего времени в России. В руководстве справедливо отмечается, что такой подход может быть реализован при условии создания в стационарах постоянно действующих комиссий по антибиотикотерапии и «госпитальной» инфекции (одна или две отдельные) с обязательным привлечением от администрации заместителя главврача по лечебной работе и эпидемиолога, и выделения штатной единицы врача химиотерапевта, непосредственно осуществляющего программы оптимизации антибиотикотерапии.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, как клиницистов, так и работников лабораторной службы и организаторов здравоохранения.

Книгу можно и должно критиковать как, впрочем, каждую, посвященную антибиотикотерапии инфекций. Однако она, бесспорно, заставит врача уйти от трафаретов и позволит найти правильный ответ в конкретной клинической ситуации.

**Профессор И.П. Фомина,  
профессор Б.Р. Гельфанд**

## Введение

### **Про что эта книга**

Эта книга — попытка осмысления той практики антимикробной терапии в России, которую авторы наблюдали сами. И ключевой ее материал — алгоритмы лечения антибиотиками для больниц. Хотя первая часть отведена описанию препаратов и патогенов. Также имеются оценки стоимости терапии. Это сделано потому, что сегодня помочь больному, не считая денег, нельзя. Отдельный раздел посвящен организационным вопросам, возникающим при оптимизации антибиотикотерапии.

Основной принцип, который заложен в алгоритмы, — оценка вероятного возбудителя. Это делается как при эмпирической терапии, так и при смене антибиотиков. В первом случае учитываются наиболее частые патогены, вызывающие конкретное заболевание. Если же необходим другой препарат, то он назначается с учетом пробелов в противомикробном спектре предшествующего средства.

Так, для лечения «внебольничной» пневмонии стартовая терапия должна быть направлена, как минимум, против пневмококков и гемофильной палочки, в идеале — и против внутриклеточных микроорганизмов. А если необходимо подобрать антибиотики после неудачного эмпирического лечения пневмонии цефотаксимом (Клафораном), бороться следуете полирезистентными стафилококками и энтерококками либо (несколько упростим ситуацию) с синегнойной палочкой. Потому что указанные па-



тогены не входят в спектр антимикробной активности цефотаксима и, вполне предсказуемо, обуславливают дальнейшее течение заболевания,

В книге содержатся исключительно те алгоритмы, которые были приняты заведующими конкретными отделениями конкретных больниц. Для того чтобы их создать, автор(ы) и заведующий обсуждали существующую практику лечения инфекций в данном подразделении стационара. А возможные способы улучшения терапии принимались только при взаимном согласии.

Это не означает, что каждый заведующий согласен с каждым алгоритмом. Для этого существует объективная причина. Ведь потоки больных и структура резистентности к антибиотикам различаются от больницы к больнице. Поэтому терапия деструктивной пневмонии для небольшого скорпомощного стационара в регионе может начинаться с оксациллина с гентамицином. Здесь пациент зачастую никогда ничем не лечился. Врачи же крупных клиник предпочитают сразу давать более мощные антибиотики, и это тоже объяснимо. Так, московский больной до госпитализации уже мог получать по рекомендации участкового терапевта и новый макролид, и фторхинолон, и цефалоспорин. Поэтому книга содержит не только алгоритмы антибактериального лечения при том или ином заболевании. В ней приведены альтернативные варианты и разъяснения, почему они возникли. Читатель сам должен решить, что больше соответствует его практике.

Хотя книга основана на опыте работы в стационарах, мы надеемся, что она окажется полезной и врачам амбулаторного звена, поскольку закономерности выбора антибиотиков едины. Частично меняется только нозология и список используемых препаратов.

В книге минимально затрагиваются особенности этиотропного лечения инфекционно-воспалительных процессов в педиатрии, хотя один из авторов работает в детской клинике. Это не связано с недостатком внимания к маленьким пациентам, просто стратегия и тактика антибиотикотерапии часто не зависят от возраста больного. Хотя некоторые принципиальные вопросы, конечно, обсуждаются. Так, мы высказываем свою позицию об использовании фторхинолонов у детей. Более специфичные вопросы, например особенности дозировок аминогликозидов в зависимости от возраста новорожденного, не являются предметом данного издания.

## **Как читать эту книгу**

Читатель может сразу открыть книгу на алгоритме лечения конкретного заболевания. Однако при этом не исключено, что представленный материал будет восприниматься как достаточно неожиданный. Недаром одним из рабочих названий книги было «Неканоническая антибиотикотерапия». Поэтому если Вы предпочитаете слепо не доверять написанному тексту, то перепроверьте логику авторов. Сопоставьте их опыт со своим, шаг за шагом, начиная с микробиологических оценок и вплоть до выкладок по стоимости лечения. То есть читайте, пожалуйста, с начала.



## Чего нет в этой книге

Есть вопросы, которые не обсуждаются в книге. Один из них, как уже упоминалось, дозы антибиотиков. Для этого имеются вкладыши в упаковках, справочники — в них указывается, как подобрать режим введения препарата в зависимости от возраста и массы тела больного, функции почек и так далее. Во-вторых, практически не затрагивается лечение грибковых поражений. В-третьих, не рассматривается то, что относится к социально-эпидемиологическим заболеваниям и регулируется официальными нормативными документами, например лечение туберкулеза, сифилиса и классических инфекционных болезней (дифтерии, дизентерии и так далее).

Отдельная большая проблема, которую мы первоначально планировали включить в книгу и даже частично описали материал, — профилактическая антибиотикотерапия. Однако оказалось, что это требует значительного времени. Поэтому для того, чтобы завершить работу в разумный срок, от антибиотикопрофилактики пришлось отказаться. По крайней мере, в настоящем издании. Тем более что недавно вышла обстоятельная статья об одном из методов профилактической антибиотикотерапии, а именно о периперационной профилактике инфекций [1].



***Часть 1.***

***Легенды и мифы микробиологии  
и антибиотикотерапии***



## Глава 1

### Возбудители инфекционно-воспалительных процессов

Микробы бывают разные, голубые и красные.

*Кузьма Прутков, микробиолог в детстве\**

#### Как классифицировать возбудителей

Один из авторов этой книги — заведующая микробиологической лабораторией больницы в 1080 (тысячу восемьдесят) коек. У нее в книжном шкафу стоят 5 (пять) томов определителя микроорганизмов Берджи общим весом около 20 (двадцати) килограммов. 20 кг мелкого английского шрифта на тончайшей бумаге про микробов! Еще у нее в лаборатории стоит компьютерный микробиологический анализатор ценой 40 000 (сорок тысяч) долларов. Эта замечательная машина выдает названия микробов строго научно в соответствии с вышеуказанными 20 килограммами Берджи. И знаете, что делает заведующая лабораторией? Она от руки на бланках ответов к высоконаучной *Leclercia adecarboxylata* подписывает в скобках «кишечная палочка», к *Kluyvera cryocrescens* — «клебсиелла», а к *Burkholderia cepacia* — «синегнойная палочка». Потому что *Leclercia* была выделена из кишечной палочки в 1986 году на основании отдельной биохимической реакции, которая мало сказывается на чувствительности этого микроба к антибиотикам. А для лечащего врача кишечная палочка привычна, он знает, что она может сделать с больным и как с ней бороться.

Поэтому в этой книге если и упоминаются названия микроорганизмов, то только те, которые, во-первых, реально фигурируют в качестве возбудителей инфекционно-воспалительных процессов. А во-вторых, имеют существенные отличия в антибиотикочувствительности. Во многих случаях обсуждение ведется на уровне семейств микроорганизмов. Потому что дальнейшая детализация зачастую ничего не добавляет для лечения больного. Стафилококки — это понятно. А что такое *Staphylococcus hyicus*? Вам уже непонятно? Не надо переживать, с точки зрения антибиотикотерапии все стафилококки можно разделить на метициллин-(оксациллин-)чувствительные и резистентные. И в зависимости от этого давать либо цефазолин (или оксациллин), либо ванкомицин. А как его там по имени-отчеству, пусть останется внутренним делом микробиологов.

Одним из простейших способов классификации микробов является их окраска по Граму. После этой процедуры возбудитель в микроскопе кажется либо голубым, то есть грамположительным, либо красным, то есть грамотрицательным. Важно ли это для антибиотикотерапии? Да. Дальше будет обсуждаться, что большинство препаратов следует использовать для лечения преимущественно грамположительной инфекции или преимущественно грамотрицательной. (А столь любимый всеми «антибиотик широкого спектра» — персонаж мифический.)

\* Кузьма, подвизающийся на поприще отечественной медицины, является далеким прапрапра...внуком Козьмы Пруткова, служивого в Пробирной палатке.



## Грамположительные возбудители

Наиболее частые грамположительные возбудители в стационарах — стрептококки, стафилококки, энтерококки.

### Стрептококки

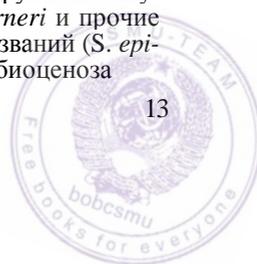
Все люди, закончившие мединститут, слышали, что р-гемолитические стрептококки группы *A* вызывают ангину (которая потом может давать аутоиммунные осложнения на сердце и почки), *S. pneumoniae* (пневмококки) являются возбудителем крупозной пневмонии, а *Streptococcus pyogenes* (который тоже относится к группе *A*) — стрептодермию и рожистые воспаления. Стрептококки считаются традиционными возбудителями бактериального эндокардита, правда, при этом часто не указывают, к какой группе они относятся. (Если к группе *D*, то это энтерококки.) А вообще-то стрептококков много, они представляют собой нормальную флору зева и полости рта. Поэтому далеко не обязательно наличие в посеве мокроты стрептококков означает, что они являются возбудителем. Может, больной сдал в лабораторию не только мокроту, а и то, что у него во рту скопилось. Что же, теперь лечить его за это?

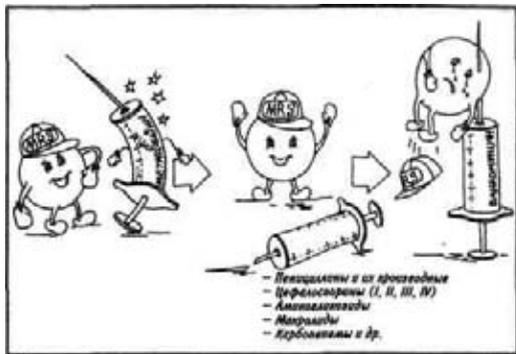
Если действительно необходимо лечить инфекцию, вызванную стрептококками, то особых проблем с подбором антибиотиков не возникает. Стрептококки чувствительны практически ко всему (кроме аминогликозидов и большинства фторхинолонов), включая бензилпенициллин, который выпускается начиная с 1942 года. Правда, сейчас обсуждается проблема резистентности стрептококков к бензилпенициллину. Таких стрептококков в Испании и Венгрии около 10 %, в США эти цифры выше. Насколько авторам известно, в Москве пенициллинрезистентных пневмококков практически нет (ну, 2 - 3 % штаммов). А если будут, то можно будет воспользоваться опытом той же Испании с Венгрией и давать больному вместо бензилпенициллина какой-нибудь цефалоспорин. Или все равно бензилпенициллин, но в мегадозах. Хотя, если уж задаться целью полностью догнать США, и начать использовать цефалоспорины третьей генерации в амбулаторной практике, то через несколько лет и нам придется лечить пневмококковую пневмонию вместо бензилпенициллина ванкомицином.

Другая актуальная научная проблема - стрептококки группы *B*, которые, в частности, обсуждаются в связи с инфекциями в роддомах. Распространенность данных патогенов [2] - в пределах 3, то есть их выделяют у 1-3 пациентов из 1000. Чувствительны стрептококки группы *B*, как трудно догадаться, к бензилпенициллину.

### Стафилококки

С точки зрения микробиолога стафилококки делятся на две большие группы — коагулазоположительные и коагулазоотрицательные. Первые из них [*Staphylococcus aureus*, *S. intermedius*, *S. hyicus*] коагулируют плазму. Другие [*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. warneri* и прочие — всего более 20 видов] — нет. Стафилококки, как видно из названий (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), входят в состав нормального микробиоценоза





### **Гликопептиды — препараты выбора в лечении инфекций, вызванных метициллин-резистентным стафилококком (MRS)**

*MRS — проблемный грамположительный микроорганизм. В случае развития инфекций, вызванных MRS, оказываются неэффективны пенициллины и все их производные, макролиды, цефалоспорины всех поколений (от 1-го до 4-го включительно), аминогликозиды, карбапенемы и многие другие антибиотики. В распоряжении врача остаются практически лишь гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин).*

ют бензилпенициллин и ампициллин. Поэтому в 60-е годы в практику были введены пенициллиназоустойчивые антибиотики. Это метициллин, оксациллин, цефалоспорины первой генерации. Однако сегодня около 25 % коагулазоположительных и около 45 % коагулазоотрицательных штаммов стафилококков резистентны к метициллину (оксациллину).

Резистентность к метициллину, как и к оксациллину, и к цефазолу вынужденно трактуется как полирезистентность. Мы приводим только одну российскую цитату из гигантского объема публикаций со всего мира по этой теме: «Культуры выделены в различных стационарах городов Минска, Омска, Вологды, Смоленска, Душанбе, Самарканда... Метициллинрезистентные *S. aureus* одновременно устойчивы к действию 4 антибиотиков в 21,7 % случаев, к 5 — 7 в 37 %, к 8 — 10 в 41,3 %» [3]. На практике число штаммов метициллин(оксациллин, цефазолин)резистентных стафилококков в наших лабораториях, как правило, занижено на 5 — 10 %. Потому что в рутинной отечественной практике методики, необходимые для полного выявления полирезистентности среди этих микробов, не применяют.

Поэтому с точки зрения практикующего врача все стафилококки следует делить только на 2 большие группы, какой бы ответ не выдавала бактериологическая лаборатория. Это чувствительные к оксациллину (метицил-

человеческого организма, то есть просто живут в человеке. Однако это не мешает им иногда вызывать серьезные заболевания. *S. aureus* является основным возбудителем в гнойной хирургии (панариции, флегмоны, маститы, остеомиелиты). Он также одна из наиболее частых причин деструктивной пневмонии. Коагулазоотрицательные стафилококки нередко выделяются из крови при сепсисе. Они вызывают полимерассоциированные инфекции (нагноение подключичного катетера, бактериальный эндокардит протезированного клапана сердца, нагноение эндопротеза сосуда).

Стафилококковые инфекции сложны в лечении. Свыше 70 % штаммов стафилококков продуцируют пенициллиназу и разруша-



лину) и резистентные к нему. В первом случае больной ответит на лечение оксациллином, цефазолином, любым другим цефалоспорином. Во втором случае спасти жизнь больному (либо вылечить его в приемлемые сроки) поможет только ванкомицин. Даже если в антибиотикограмме будет указана чувствительность к гентамицину или карбапенему.

В зарубежной литературе уже обсуждается резистентность стафилококков и к ванкомицину. На момент написания данного раздела (лето 1998 года) на земном шаре идентифицировано только 4 (насколько известно авторам) клинических штамма стафилококков, резистентных к этому антибиотику, но дискуссия носит драматический характер. Потому что более активных препаратов, чем ванкомицин, против стафилококков пока не существует. Если (когда) будет прорван этот рубеж обороны, больные останутся беззащитными перед стафилококковой «чумой». Для России указанная проблема пока не актуальна, ванкомицин был впервые зарегистрирован в стране в 1992 году, а активно использоваться в некоторых клиниках начал только с 1995 года\*.

### **Энтерококки**

Некоторые отечественные микробиологические лаборатории до сих пор выписывают энтерококки как стрептококки (иногда с добавкой — группы D). Это исторически верно. Такие классификационные нюансы не имели бы никакого практического значения, если бы не принципиально иная чувствительность энтерококков к антибиотикам. Считается, что они чувствительны только к ампициллину (амоксициллину) и ванкомицину. А стрептококки, как отмечалось выше, чувствительны ко всему (за исключением аминогликозидов и большинства фторхинолонов).

Из самого названия рода следует, что энтерококки проживают в кишечнике человека. Если их там нет, это называется дисбактериозом, дисбиозом, нарушением микроэкологии ЖКТ и так далее. Часто ли энтерококки вызывают инфекционный процесс? Многие специалисты вполне обоснованно считают энтерококки низковирулентными микроорганизмами. Тем не менее, все чаще возникают ситуации, когда энтерококки выходят за пределы своей нормальной среды обитания. Энтерококки в просвете кишечника — это норма. А в брюшной полости? Это уже перитонит (правда, в этом случае кроме энтерококков будет еще много других микроорганизмов). А на створках клапана сердца? Бактериальный эндокардит. Выделяются они и из крови, и из мочи, и из глубины ран.

Наиболее частая причина генерализации энтерококковой инфекции — массивная терапия современными антибиотиками. Ведь тот же Тиенам, Меронем или Максипим не являются ни ампициллином, ни ванкомицином. Они только убирают микроорганизмы — конкуренты энтерококков. В результате последние могут вызывать сепсис, без каких-либо помех со стороны других бактерий.

Всего энтерококков 16 видов, в клинической практике реально встре-

\* Патриархи отечественной антибиотикотерапии рассказывают, что впервые ванкомицин в СССР закупался еще в 60-е годы для клиник кардиохирургии.



чаются *E. faecalis* и *E. faecium*. Их необходимо различать. Почти 90 % штаммов *E. faecalis* чувствительны к ампициллину. Терапия же ампициллином инфекции, вызванной *E. faecium*, может оказаться неэффективной примерно в 50 % случаев. В случае резистентности энтерококков к ампициллину необходимо использовать ванкомицин. Правда, в США за последние 5 лет широкое распространение (по некоторым стационарам до 20 % штаммов) получили ванкомицинрезистентные энтерококки. В России такого пока нет, хотя в некоторых лабораториях за год уже выявляют 1 — 2 энтерококка с промежуточной чувствительностью к этому препарату. В зарубежной практике при лечении инфекции, вызванной ванкомицинрезистентными энтерококками, используют антибиотики, которые формально на энтерококки не действуют. Например, комбинируют ванкомицин с аминогликозидами (что небезопасно, см. главу 6, *Ванкомицин*) или сочетают фторхинолон, левомицетин и тетрациклин.

## Грамотрицательные возбудители

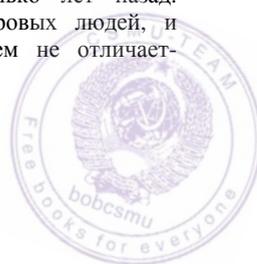
Среди грамотрицательных возбудителей будут обсуждаться гемофильная палочка, семейство *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, серрация) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка и ацинетобактер).

### Гемофильная палочка

Микроорганизмы рода *Haemophilus* далеко не всегда идентифицируются в рутинной отечественной микробиологической практике. Для этого требуются высококачественные среды и особые условия культивирования. Если же проводить исследования в полном соответствии со стандартами, то гемофильных палочек бывает так много, что они входят в число трех наиболее частых возбудителей пневмоний и бронхитов. Они также высеваются при синуситах и отитах.

Гемофильные палочки нередко продуцируют р-лактамазы, которые разрушают не только ампициллин, но и цефалоспорины первой генерации. Поскольку данные патогены достаточно широко распространены, то при лечении пневмоний, хронических бронхитов, синуситов, отитов необходимо учитывать активность антибиотиков против возбудителей рода *Haemophilus*. Это особенно важно для терапии рецидивирующих заболеваний. В подобных случаях более надежно использовать цефалоспорины второй генерации или комбинации ампициллина (амоксициллина) с ингибиторами р-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом). Макролиды (за исключением азитромицина) не слишком активны против *Haemophilus*.

Одной из актуальных проблем современной медицины (а именно гинекологии) является гарднереллез. *Gardnerella vaginalis* была выделена микробиологами из рода *Haemophilus* в отдельный вид несколько лет назад. Она обитает в урогенитальной области, в том числе у здоровых людей, и с точки зрения антибиотикотерапии (если надо лечить) ничем не отличается от других гемофильных палочек.



### **Кишечная палочка**

Кроме широко известной *E. coli*, к *Escherichia* сегодня относят 5 других микроорганизмов, не считая тех, которые были выделены в самостоятельные рода. Исходная кишечная палочка (как и все ее родственники) входит в состав нормального микробиоценоза кишечника человека. Подобно энтерококкам и другим обитателям кишечника, она считается патогеном лишь в случае обнаружения за пределами обычной эконисши. Кишечная палочка является типичным возбудителем при перитонитах, инфекциях анальной области и мочеполовой системы (параректальные абсцессы, свищи, бартолиниты, циститы, пиелонефриты). Если же штаммы *E. coli* при микробиологическом исследовании обладают гемолитической активностью, то они считаются патогенными даже в просвете кишечника.

Кишечная палочка в типичной ситуации редко бывает высокорезистентной. Если больной поступил из дома, то выделенный от него возбудитель часто будет чувствителен, например, к ампициллину, гентамицину и ! (ефазолину). Однако у реанимационных больных или у хронических урологических больных нельзя априори исключить устойчивость *E. coli*, например, ко всем цефалоспорином и гентамицину. Тогда приходится переводить больного на фторхинолоны, амикацин или карбапенемы.

### **Клебсиеллы**

В род *Klebsiella* входят 6 микроорганизмов, для которых трудно предсказать, какие заболевания они вызовут. Клебсиеллезные пневмонии (по старой терминологии — пневмонии, вызванные палочкой Фридендера) чаще возникают у пожилых ослабленных больных. И зачастую сопровождаются деструкцией легких. Клебсиеллы могут встречаться при любых заболеваниях ЛОР-органов, включая отиты и синуситы. Они бывают причиной тяжелых септических состояний у реанимационных больных, выделяются у больных с пиелонефритами. Поскольку клебсиеллы часто входят в состав микрофлоры кишечника человека, их обнаруживают в брюшной полости при перитонитах.

Настолько же трудно заранее предсказать и резистентность клебсиелл. ^Огебсиеллезные пневмонии (возбудитель *K. pneumoniae*) могут отвечать на ^ерапию гентамицином (в сочетании с ампициллином) и тем более цефалоспорином второй генерации. Патология ЛОР-органов, вызванная клебсиеллой, тоже хорошо поддается лечению цефалоспорином второй генерации или амоксициллином с клавулановой кислотой. Однако у хронических Урологических больных с катетерами *K. pneumoniae* бывает резистентной ко всем цефалоспорином, включая цефтазидим. Пациент в реанимации Может погибнуть от сепсиса, вызванного *K. oxytoca*, резистентной к любому антибиотику, включая карбапенемы, амикацин и фторхинолоны.

### **Протеи**

Микробиологи на основании биохимической реакции выделяют две Группы протеев: индолотрицательные (наиболее распространенный ^oteus *mirabilis*) и индолположительные (самый известный — *Proteus vulgaris*). Антибиотики по-разному влияют на эти две группы. Протеи первой



группы, как правило, чувствительны к гентамицину, цефалоспорином второй и третьей генерации. Комбинированные препараты ампициллина (амоксциллина) с ингибиторами р-лактамаз тоже активны в отношении этих микробов. Протеи второй категории чувствительны к цефалоспорином начиная с третьей генерации, и то не всегда. Или к резервным антибиотикам против грамотрицательной микрофлоры — карбапенемам, амикацину, ципрофлоксацину.

Протеи выделяются из мочи, часто из раневого отделяемого. Однако однозначно указать их связь с определенным инфекционным процессом не всегда просто. Если из мочи выделяется протей, и его там много, можно считать, что он — возбудитель пиелонефрита у данного больного. А если в ране, кроме протей, одновременно еще имеется, например, стафилококк и клебсиелла? Один очень опытный специалист в частном разговоре высказал мнение, что этот микроб в ране вообще играет роль санитара — гидролизует некротические ткани. И когда рана очищается, он уходит. Без каких-либо системных введений антибиотиков. Конечно, мнение — не доказательство, но наличие «мнений» является индикатором того, что достоверных данных по этому вопросу нет.

### **Энтеробактер, сerratии**

Возбудители из рода энтеробактер и рода сerratия семейства *Enterobacteriaceae* встречаются реже, чем патогены из рода кишечной палочки, но сопоставимы по частоте с клебсиеллами или протеем. Сerratии в клинике мало. Однако оба этих рода обладают более высоким природным уровнем резистентности к антибиотикам и встречаются при серьезных «госпитальных» инфекциях (сепсис, пневмонии в реанимации, перитониты, тяжелая уроинфекция). При идентификации сerratии или энтеробактера больному следует назначать цефалоспорины третьей генерации в комбинации с аминогликозидами, а при необходимости — переводить его на карбапенемы или фторхинолоны.

### **Неферментирующие грамотрицательные бактерии**

Под столь непривычным названием (специалисты могут вообще использовать жаргонную аббревиатуру НГОБ) скрывается хорошо известная синегнойная палочка, *Pseudomonas aeruginosa*. И с полсотни других возбудителей из рода *Pseudomonas*. И не менее десятка патогенов из рода *Acinetobacter*. Идентифицировать каждого, назвать полным именем-отчеством требует много времени, усилий и реактивов. Поэтому в рутинной практике микробиолог про себя обзовет патогена «нгобина», а на бланке ответа выпишет: *Pseudomonas sp.* В общем, синегнойка.

Насколько оправдано подобное упрощение? Можно аккуратно сказать, что оно допустимо с точки зрения практического врача. Все НГОБ обладают сходной структурой чувствительности (а точнее — резистентности). В книге принято, что они резистентны ко всему, кроме:

- 1 цефтазидима;
- 2 ципрофлоксацина;



- 3 амикацина;
- 4 карбапенемов;
- 5 цефепима.

И даже внутри этой пятерки возбудитель может быть резистентен к цефтазидиму и чувствителен к карбапенему. Или резистентен к карбапенему и ципрофлоксацину, а чувствителен к амикацину. В зарубежной практике мощным антисинегнойным аминогликозидом является тобрамицин, однако в России его активность уступает амикацину.

Правда, если почитать кое-какие учебники, справочники, монографии или информацию компаний-производителей, то много чего можно отнести к антисинегнойным препаратам. Это и карбенициллин, и гентамицин, и тобрамицин, и цефоперазон, и множество фторхинолонов, а не только ципрофлоксацин. Тем не менее, в 1998 году

на территории России при идентификации синегнойной инфекции мы считаем, что по терапевтическим и экономическим причинам практический выбор должен быть ограничен вышеперечисленной пятеркой. Тобрамицин в алгоритмах указан лишь для тех ситуаций, когда, во-первых, имеется риск возникновения синегнойной инфекции (но ее еще нет). Во-вторых, в комбинации с цефтазидимом и другими р-лактамами для усиления действия последних за счет синергизма. Пиперациллин с тазобактамом (Тазоцин) стоит как карбапенемы, но при этом менее активен. Цефепим (Максипим) в стране только появился, поэтому большого опыта работы с ним у наших клиницистов нет. Однако, судя по научной литературе, его эффективность соответствует карбапенемам. Существенно то, что в России он дешевле карбапенемов.

Синегнойная палочка (на этот раз речь идет именно о ней, а не о любых НГОБ) является вольным жителем тех мест, где тепло и влажно. Так, она живет в пруду. Или в рукомойниках. Не брезгует банкой с фурацилином и наркотным аппаратом. Отсюда следуют практические советы.

**Совет №1:** борьбу с синегнойной инфекцией в отделении хирургии начинайте со смены сантехники и линолеумов вокруг раковин.

**Практический совет** фурацилин только одни сутки.

**№2:** храните ивабры и др.).



### **Что любит синегнойная палочка?**

*Синегнойная палочка — самый распространенный возбудитель «госпитальных» инфекций в отделениях интенсивной терапии и реанимации, в ожоговых центрах и др. В то же время, этот микроорганизм широко распространен в природе — в водоемах, бассейнах, канализационных стоках, так как является непривередливым, «всеядным» и нуждается во влажной среде. В условиях стационара легко предупредить накопление «госпитальных» штаммов синегнойной палочки в окружающей среде, обеспечив исправную работу сантехники и отказавшись от скопления влажных предметов уборки (тряпки,*



**И практический совет № 3:** просушивайте трубки аппаратуры для вентиляции легких.

И естественно, больной тоже теплый и более чем на 70 % состоит из воды. И у него бывает много вольных открытых пространств. Цистостомы. Мокнувшие раневые поверхности. Синегнойная палочка любит жить в таких условиях. И что же, катетер будем лечить Фортумом, Тиенамом или Меронемом? Вообще-то урологи считают, что если они восстановили пассаж мочи и убрали цистостому, то синегнойная инфекция перестает быть проблемой. Правда, оперировать на ее фоне не любят, так как, по наблюдениям некоторых из них, повышается кровоточивость. Хирурги засыпают раневую поверхность с синегнойной палочкой борной кислотой. И говорят, что больные выписываются домой в сроки, отведенные медико-экономическими стандартами. Раствор полимиксина представляет собой еще более эффективный метод борьбы с локальной синегнойной инфекцией.

Но в случае генерализации синегнойной инфекции врачебная тактика меняется. Ожоговых больных с этим возбудителем без мощных антибиотиков не спасти. Как и пациентов с пневмонией на фоне трахеостомы. Или с синегнойным сепсисом. Теплой влажной открытой поверхностью является и роговица глаза. Если промедлить с мощной антисинегнойной терапией, глаз можно потерять в течение нескольких часов.

Патогены рода *Acinetobacter* встречаются реже, чем *Pseudomonas*. Их выделяют при раневой инфекции, в моче, при «госпитальных» пневмониях, на цистостомах и трахеостомах, изредка в крови. При инфекционном процессе, вызванном этими возбудителями, необходимо проводить антибиоткотерапию препаратами грамотрицательного резерва.

Как отмечалось выше, группа неферментирующих грамотрицательных бактерий неоднородна. Сейчас существуют работы о том, что механизмы резистентности среди НГОБ (да и других патогенов) к антибиотикам различны. Однако в данной книге, насколько это возможно, мы попробуем свести к минимуму обсуждение подтипов (3-лактамаз или модификаций пенициллинсвязывающих белков (см. главу 5. *Карбенициллин, типерациллин*).

Возвращаясь к классификации

### **Анаэробы**

Кроме того, что микроорганизмы бывают голубые\* и красные, то есть грамположительные и грамотрицательные, некоторым из них кислород мешает жить. Такие называются анаэробами. Другие, соответственно, аэробы. Личная неприязнь возбудителей к кислороду не мешает им продолжать окрашиваться в 2 разных цвета, быть палочками (в частности, клостридиями) или кокками (такими, как пептококки). И даже быть стрептококками, например, пептострептококками. И, как и положено стрептококкам, жить у здоровых людей в порах кожи, во рту, на слизистых кишечника, влагалища и так далее. Поскольку пептококки и пептострептококки (и

\* Если быть точным, то при окраске по Граму грамположительные возбудители бывают фиолетовыми или синими, в зависимости от красителя и субъективности восприятия наблюдателя.



некоторые другие анаэробы) во-первых, не клостридии, во-вторых, анаэробы, они подпадают под название, от которого хирурги почему-то впадают в ужас: «неклостридиальная анаэробная инфекция». Хотя они гибнут почти от любого (опять-таки за исключением фторхинолонов и, естественно, аминогликозидов) антибиотика, тем более ампициллина и конечно, метронидазола. **Практический совет № 4:** если боитесь анаэробов, дайте метронидазол.

Действительно проблемные микроорганизмы среди неклостридиальных анаэробов — *Bacteroides Jragilis*. (Другие бактероиды намного более мирные и быстро гибнущие создания, особенно если больной получает цефалоспорины второй - третьей генерации или карбапенемы.) Возбудители группы *B. Jragilis* среди цефалоспоринов чувствительны к латамоксефу и цефокситину. Первый в России не зарегистрирован, второй зарегистрирован, но почти не продается. Активен против *B. Jragilis* также клиндамицин. На практике проблема *Bacteroides Jragilis* решается при помощи метронидазола, так как этот препарат наиболее доступен, в том числе и по цене.

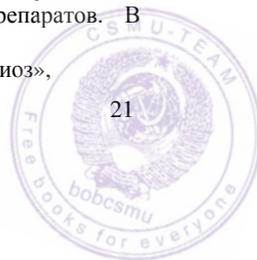
К классической клостридиальной анаэробной инфекции относится газовая гангрена (возбудители *C. perjrings*, *C. histolyticum* и другие). Она до сих пор может вызывать гибель больных или их инвалидизацию вследствие необратимых повреждений, приводящих к ампутации конечности. И дело здесь не в уровне резистентности патогенов к антимикробным средствам. Клостридии с равной эффективностью погибнут и от бензилпенициллина, и от Меронема. Проблема заключается, во-первых, в молниеносной скорости распространения инфекции, когда антибиотики просто не успевают оказать свое действие. Во-вторых, в инфекционно-токсическом шоке. К сожалению, достичь хороших результатов при газовой гангрене за счет смены препаратов не удается.

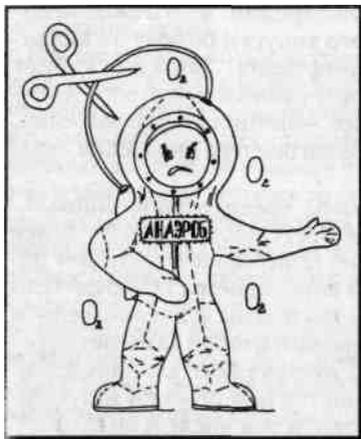
Такие клостридиальные инфекции, как столбняк или ботулизм, антибиотиками не лечатся. А вот в лечении псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficile*, противомикробные препараты играют существенную роль. Правда, в России такой диагноз практически не встречается. И дело не в том, что наши сограждане крепче, чем американцы или англичане. Если зарубежный врач видит у больного диарею после антибиотикотерапии, то он начинает подозревать указанную патологию. И подтверждает диагноз при идентификации токсинпродуцирующего штамма *C. difficile* или при обнаружении самого токсина. Легкие и средней тяжести псевдомембранозные колиты лечатся метронидазолом. тяжелые — приемом ванкомицина внутрь.

Для характеристики же отечественной практики авторы лучше опишут один конкретный случай.

Доктор пришла в лабораторию обсуждать результаты анализа кала на дисбактериоз. Анализ свидетельствовал о норме, то есть отсутствовала патогенная аэробная флора и присутствовали анаэробы (лакто- и бифидобактерии) в нужной концентрации. А пациент в течение полугода страдал диареей и без эффекта лечил «дисбактериоз» множеством биопрепаратов. В анамнезе — длительный прием антибиотиков различных групп.

Уважаемые коллеги! Лечить в такой ситуации нужно не «дисбактериоз»,





### Метронидазол

Если инфекционный процесс протекает с участием анаэробов, особенно в абдоминальной хирургии, гинекологии, где ведущим патогеном является *Bacteroides flagilis*, в схему антибактериальной терапии обязательно добавляется метронидазол.

Грибы подразделяются

на 4 большие группы. Кератомикозы, по определению, бывают на роговых образованиях (ногти, волосы). При дерматофитиях наблюдаются не только заболевания кожи, но, в ряде случаев, тяжелейшие системные инфекции. Системным (или инвазивным) микозом называют поражение грибами внутренних органов. Кандидозы (заболевания, вызванные дрожжеподобными грибами) наиболее часты и, соответственно, широко известны. Они поражают и слизистые, и внутренние органы. Четвертая группа — глубокие микозы (не путать с системными!). Этих возбудителей относят ко 2 группе патогенности, то есть приравнивают к холере и вирусу СПИДа.

Полная видовая идентификация грибов требует больших материальных затрат и умственных усилий, которые с точки зрения антибиотикотерапии не всегда окупаются. Ведь противогрибковых антибиотиков очень мало. (Множество мазей, кремов, лаков для лечения кератомикозов мы не рассматриваем, это дело рекламы на телевидении.) Широко известные и доступные нистатин и леворин не всасываются при приеме внутрь и действуют только в пределах поверхности слизистых ЖКТ.

Кстати, в ряде ситуаций пероральный метронидазол (Трихопол, Метраджил, Флагил и так далее) эффективнее, чем его пероральные формы. Это происходит за счет образования в кишечнике активных метаболитов, подавляющих рост анаэробов более успешно, чем сам метронидазол.

а псевдомембранозный колит, для верификации которого в отечественных лабораториях нет реактивов. Но ведь пробную терапию метронидазолом\* (в тяжелых случаях - ванкомицином через рот) назначить можно и без реактивов.

С практической точки зрения, врач может лишь предполагать участие анаэробного компонента в развитии инфекционного процесса. К сожалению, он, скорее всего, точно не узнает о том, какой именно анаэроб вызвал заболевание. А если и узнает, то не раньше 7 суток от начала микробиологического исследования. **Повторяем свой совет № 4;** если опасаетесь анаэробов — добавляйте эмпирически в терапию метронидазол.

### Грибы

Считается, что грибов более 100 000 видов. Некоторые из них используются для производства блинов, сыров и пива, другие разрушают доски на даче, третьи в лесу собирают. Многие живут на коже и слизистых человека. А около 500 считаются патогенными для него. Патогенные гри-

Препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных наиболее частым грибковым патогеном — *Candida albicans*, является флюконазол (Дифлюкан). Это связано с его высокой эффективностью, даже при пероральном применении (хотя он выпускается и в инъекционных формах), и хорошей переносимостью, в том числе у ослабленных больных. При локализации очага инфекции в ЦНС (грибковый менингит, вентикулит) пероральную дозу флюконазола можно увеличить в 2 - 3 раза, и это будет столь же эффективно и безопасно. Однако необходимо учитывать, что в онкогематологических отделениях, в кардиохирургической реанимации и других отделениях интенсивной терапии, где Дифлюкан используется достаточно широко, происходит селекция устойчивых к нему других грибов рода *Candida*, отличных от *C. albicans*, например *C. krusei*.

В этих случаях и для лечения системных микозов, вызванных грибами не рода *Candida*, наиболее эффективным препаратом является амфотерицин В (здесь «эффективность» понимается как широта противогрибкового спектра антимикотиков). Высокая токсичность отечественного амфотерицина В нередко ставит врача перед дилеммой, когда на одной чаше весов риск смерти больного от прогрессирующего микоза, а на другой — риск летального исхода от токсического действия препарата. Значительно лучше переносятся пациентами более чистый амфотерицин В зарубежного производства (Фунгизон). Липосомальный амфотерицин В еще более безопасен, однако одна его инъекция стоит несколько сотен долларов.

В качестве дополнительных препаратов необходимо указать 5-флуцитозин (Анкотил), который чаще назначают в комбинации с другими антимикотиками, и всасывающиеся из просвета ЖКТ кетоконазол (Низорал) и интраконазол (Орунгал). Кетоконазол дешевле, но токсичнее флюконазола. Основное показание к интраконазолу - аспергиллез.

В России всего несколько лабораторий проводят полную видовую идентификацию грибов, а определение их чувствительности к антимикотикам остается нерешенной проблемой даже в США и Европе. Поэтому если необходимо лечить системный микоз в неспециализированном стационаре, то начинать нужно с флюконазола, поскольку *C. albicans* является наиболее вероятным возбудителем. Крайний резерв — амфотерицин В.

### **Внутриклеточные возбудители**

В завершение рассказа о микроорганизмах, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания, необходимо остановиться на еще одной группе патогенов. Речь идет о внутриклеточных возбудителях. Их наиболее часто обсуждают, во-первых, в связи с бронхолегочной патологией, во-вторых, в качестве этиологических факторов уrogenитальной инфекции.

В последние несколько лет встречаются оценки, что в 20 — 40 % случаев бронхиты и пневмонии вызываются микоплазмами и хламидиями. Однако надо признать, что авторы несколько скептически в отношении подобных выкладок. Дело в том, что существует одна непонятная вещь. Считается, что р-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины) и аминогликозиды (тот же гентамицин) не активны против внутриклеточных патогенов. Зато микоплазмы и хламидии чувствительны к макролидам,



фторхинолонам или тетрациклинам. То есть, априори можно предполагать, что в 20 — 40 % случаев «домашнюю» пневмонию нельзя вылечить ампициллином с гентамицином, цефазолином или Клафораном.

Глубокоуважаемые врачи терапевтических отделений больниц! Сколько пневмоний и бронхитов за последний год Вы не смогли вылечить хорошим цефалоспорином? И вынуждены были перевести больного на макролид. Благодаря которому больной выздоровел? 5 — 10 случаев? И это из Ваших около 150 пневмоний и 250 обострений хронического бронхита по годовому отчету? То ли атипичных возбудителей не 20 — 40 %, то ли р-лактамы против них активны. (Однако при поступлении пациентов из замкнутых коллективов, например армейских частей, распространенность внутриклеточных возбудителей может увеличиваться за счет эпидемических вспышек.)

Одним из возможных объяснений эффективности «неэтиотропной» терапии р-лактамами является то, что диагностика внутриклеточных патогенов недостаточно точна. Соответственно, трудно установить, каково их истинное значение в развитии болезни. Так, авторы несколько месяцев пытались приобрести в Москве видоспецифические диагностикумы для определения не абстрактной хламидии (которая может жить и в уретре), а конкретно *Chlamidia pneumoniae* и конкретно *Mycoplasma pneumoniae*, которые вызывают бронхолегочное поражение. И не могли. То есть, конечно, продать им кое-что пытались, однако отечественный предлагаемый товар не сертифицирован даже в России. И зарубежных производителей именно видоспецифических диагностикумов, признанных международно, мы тоже пока не нашли

Гипердиагностика «атипичной» инфекции дыхательных путей может быть связана с еще одним фактором. Имеются исследования, в которых показано, что до 50 % людей являются асимптоматическими носителями тех или иных видов внутриклеточных микроорганизмов. Поскольку пациенты с пневмонией или бронхитом являются неотъемлемой частью населения, то у половины из них тоже имеются микоплазмы и хламидии, которые ничем себя не проявляют. А заболевание в подавляющем числе случаев вызывается классическими патогенами, в отношении которых работают р-лактамы антибиотиками. Хотя при этом у больных повышен титр антител к какому-либо внутриклеточному микробу, или же его выявляют другими способами, которые зависят от оснащенности лаборатории.

Как уже упоминалось выше, внутриклеточные возбудители считаются типичными при инфекции в гинекологии. Однако парадокс практической эффективности р-лактамов существует и для этой патологии\*. Он будет обсуждаться позднее, применительно к алгоритмам для гинекологического отделения. В чувствительности различных внутриклеточных микроорганизмов имеются нюансы, однако в массовой практике учесть это пробле-

\* Заболевание, передаваемые половым путем, здесь не обсуждаются, там действительно проблема хламидиоза чрезвычайно остра. Точно так же данные оценки не относятся к антибиотикотерапии у новорожденных, где, согласно некоторым данным, включение в схемы антибиотикотерапии макролидов позволяет резко повысить эффективность лечения.



Таблица 1

**Основные потенциально патогенные микроорганизмы  
и связанные с ними заболевания**

Микроорганизмы	Патологические состояния
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Пневмония, отит
Стрептококки груп пы А, <i>Streptococcus pyogenes</i>	Ангина, стрептодермия, рожистое воспаление
Стафилококки коагулазоположи- тельные ( <i>S. aureus</i> )	Инфекции в гнойной хирургии (панариций, абсцесс, флегмона, мастит, остеомиелит), сепсис, деструктивная пневмония
Стафилококки коагулазоотрица- тельные ( <i>S. epidermidis</i> )	Сепсис, полимерассоциированные инфекции
Энтерококки, или стрептококки группы D ( <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> )	Перитонит, инфекции в гнойной хирургии (параректальный абс- цесс, свищи, бартолинит), пиелонефрит, бактериальный эндо- кардит, сепсис
Гемофильная палочка ( <i>H. influenza</i> )	Пневмония, бронхит, синусит, отит
Кишечная палочка ( <i>E. coli</i> )	Перитонит, инфекции в гнойной хирургии (параректальный абсцесс, свищи, бартолинит), пиелонефрит, цистит
Клебсиеллы ( <i>Klebsiella spp.</i> )	Пневмония, в том числе деструктивная, пиелонефрит, сепсис, перитонит, нагноение ран, вторичный менингит
Энтеробактер ( <i>Enterobacter spp.</i> )	Перитонит, нагноение ран, пиелонефрит, сепсис
Протей ( <i>Proteus spp.</i> )	Нагноение ран, пиелонефрит, цистит
Серрации ( <i>Serratiaspp.</i> )	Перитонит, нагноение ран, пиелонефрит, сепсис, вторичный менингит
Синегнойная палочка ( <i>Pseudomonasspp.</i> )	Инфицирование цистостом, трахеостом, нагноение ран, пиело- нефрит, пневмония в отделении интенсивной терапии, септико- пиемия при ожогах, сепсис, менингит, поражение глаз
Ацинетобактер ( <i>Acinetobacterspp.</i> )	Инфицирование цистостом, трахеостом, нагноение ран, пиело- нефрит, пневмония в отделении интенсивной терапии, сепсис

матично из-за специфичности методов культивирования- В мире всего не-  
сколько бактериологических лабораторий выращивают патогены в культу-  
ре живой ткани и еще меньше могут проверить антибиотикограмму.



## Глава 2

### Люди и чувствительность возбудителей к антибиотикам

В теорию не верит никто, кроме того, кто ее выдумал. В эксперимент верят все, кроме того, кто его проводил.

*Ганс Селье. «От мечты к открытию».*

Резистентность к антибиотикам может быть обусловлена свойствами бактерий и препаратов. Желаящие могут обратиться к специальной литературе по молекулярной биологии и молекулярной генетике. Здесь же обсуждаются проблемы, связанные с тем, как мы все вместе работаем.

#### Проблема интерпретации результатов

В главе 1 при обсуждении оксациллинрезистентных стафилококков упоминали о том, что на данный момент на земном шаре выделено, как нам известно, 4 клинических штамма ванкомицинрезистентных стафилококков. Между тем, если посмотреть годовые отчеты московских микробиологических лабораторий, то в среднем около 2 % стафилококков определяются как ванкомицинрезистентные. К этому надо относиться достаточно хладнокровно. Ну, лаборант вставил загрязненную культуру в автоматический анализатор. Ну, в спешке поставили диск с ванкомицином на чашку Петри с грибами. Такое бывает с каждым.

Другой пример. В одной небольшой бактериологической лаборатории резистентность стафилококков к ванкомицину составляла около 25 %, причем за год в больнице этот антибиотик получали не больше 5 пациентов. Когда автор поинтересовался методикой определения чувствительности, ему показали маленькие зоны угнетения роста стафилококков вокруг дисков с ванкомицином. И очень большие вокруг дисков с пенициллином. Это трактовалось как резистентность к ванкомицину и чувствительность к бензилпенициллину.

К счастью, здесь решение проблемы ванкомицинрезистентности оказалось простым. В лабораторию были высланы стандартные описания зон угнетения роста микробов под влиянием разных антибиотиков. В них указано, что стафилококк считается чувствительным к пенициллину, если зона угнетения роста превышает 29 мм, и чувствительным к ванкомицину, если она превышает 15 мм. Неверная интерпретация микробиологических результатов была связана с недостатком информации о препаратах, лишь недавно появившихся на российском рынке.

Описанная выше лаборатория выдавала в клинику данные о чувствительности или резистентности в пределах доступной ей информации. А известны случаи, когда микробиологи вообще выписывают результаты определения чувствительности в миллиметрах, снимая с себя ответственность за трактовку антибиотикограммы. На практике это оборачивается тем, что



Таблица 2\*

**Интерпретация зон угнетения роста микроорганизмов  
согласно Методическим указаниям и NCCLS**

Возбудитель	Антибиотик						
	Название	NCCLS (тип среды: Mueller Hin ton agar)			Методические указания (тип среды: АГВ)		
		Нагрузка диска (мг)	Диаметр зоны задержки роста (мм)		Нагрузка диска (мг)	Диаметр зоны задержки роста (мм)	
			Чувствителен	Устойчив		Чувствителен	Устойчив
Стафилококки	Пенициллин	10	>=29	<=28	6	>=29	<=20
	Оксациллин	1	>=13	<=10	10	>=20	<=15
	Цефазолин	30	>=18	<=14	30	>=19	<=14
	Ванкомицин	30	>=15		НЕ УКАЗАНО		
S. pneumoniae	Пенициллин	см. 1 мг оксациллина			6	>=17	0=10
	Оксациллин	1	>=20		10	>=20	<=15
	Ванкомицин	30	>=17		НЕ УКАЗАНО		
	Эритромицин	15	>=21	<=15	15	>=22	<=17
Стрептококки, другие чем S. pneumoniae	Пенициллин	10	>=28	<=19	6	>=17	<=10
	Цефотаксим	30	>=28	<=25	НЕ УКАЗАНО		
	Эритромицин	15	>=21	<=15	15	>=22	<=17
	Ванкомицин	30	>=17		НЕ УКАЗАНО		
Энтерококки		10	>=17	<=16	10	>=14	<=9
	Ванкомицин	30	<=14	>=17	НЕ УКАЗАНО		
Энтеробактерии	Ампициллин	10	>=17	<=13	10	>=14	<=9
	Цефазолин	30	>=18	<=14	30	>=19	<=14
	Цефотаксим	30	>=23	<=14	НЕ УКАЗАНО		
	Гентамицин	10	>=15	<=12	10	>=16	<=15
	Амикацин	30	>=17	<=14	НЕ УКАЗАНО		
	Ципрофлоксацин	5	>=21	<=15	НЕ УКАЗАНО		
	Имипенем	10	>=16	<=13	НЕ УКАЗАНО		
Синезнойная палочка	Карбенициллин	100	>=17	<=13	100	>=15	<=11
	Гентамицин	10	>=15	<=12	10	>=16	<=15
	Амикацин	30	>=17	<=14	НЕ УКАЗАНО		
	Ципрофлоксацин	5	>=21	<=15	НЕ УКАЗАНО		
	Имипенем	10	>=16	<=13	НЕ УКАЗАНО		
	Цефтазидим	30	>=18	<=14	НЕ УКАЗАНО		

В таблице для компактности опущены диаметры зон, соответствующие промежуточной чувствительности



лечащий врач читает в бланке бактериологического анализа про зону угнетения роста стафилококков в 20 мм вокруг диска с бензилпенициллином и 17 мм с ванкомицином. И назначает бензилпенициллин. Хотя в соответствии с современными стандартами, как обсуждалось в предыдущем абзаце, такой стафилококк считается пенициллинрезистентным и ванкомицин-чувствительным.

В табл. 2 приведены данные о диаметрах зон угнетения роста наиболее частых патогенов вокруг дисков с некоторыми антибиотиками. Специально обращаем внимание читателей, что отечественные Методические указания [4] не пересматривались с 1983 года. Понятно поэтому, что они, во-первых, не совпадают с современными стандартами, например NCCLS [5] (Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам США), которые регулярно обновляются. Во-вторых, в Методических указаниях нет данных о диаметрах зон к тем антибиотикам которые в 1983 году еще были недоступны в широкой практике, а то и не существовали, но сегодня имеются в каждой больнице, пусть и в ограниченном количестве.

Бывают ситуации, когда чувствительность бактерий определяется корректно, но трактуется субъективно. Антибиотикотерапевт активнее убеждала одного из авторов, что в ее клинике клиндамицин — высокоэффективный антистафилококковый препарат. Когда же стали сверяться с микробиологическими отчетами этой больницы, то оказалось, что к клиндамицину были устойчивы по разным отделениям около 40 % коагулазоположительных стафилококков (*S. aureus*) и около 60 % коагулазоотрицательных (*S. epidermidis*). А к оксациллину, в полном соответствии с международной литературой, 20 % *S. aureus* и 45 % *S. epidermidis*. То есть, устойчивость к клиндамицину существенно превышала уровень оксациллинрезистентности. Врач просто доверчиво следовала всеобщему убеждению, что линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) — антистафилококковые антибиотики, вместо того, чтобы перепроверить мнения фактами.

Не надо считать, что интерпретация бактериологической информации затруднена только в нашем Отечестве. В 1997 году были опубликованы результаты из 17 лабораторий 9 европейских стран по оценке резистентности микрофлоры к одному из относительно новых антибиотиков, тейкопланину [6]. Среди устойчивых штаммов 66 % были выписаны микробиологами как чувствительные к этому препарату.

## Проблема сбора клинического материала для анализов

Хватит обижаться на микробиологов. Данные об истинной структуре резистентности малодоступны еще по одной причине, которая на этот раз связана с лечащими врачами. Представим гипотетическую ситуацию. Микробиологическая лаборатория в 100 % случаев правильно идентифицирует патогены и не менее правильно определяет их чувствительность к антибиотикам. Можно ли доверять отчету о структуре возбудителей и резистентности в больнице на основании данных из такой лаборатории?

Как это ни парадоксально, вопрос адресован Вам, уважаемые клиници-



сты. В каком случае Вы направляете материал на бактериологические анализы? Когда перебрали все доступные антибиотики, а с заболеванием справиться не удастся? Тогда даже хорошо оборудованная лаборатория фиксирует лишь «госпитальную» инфекцию и выделяет бактерии, резистентные ко всем препаратам, которые назначались ранее. Этому отчету можно доверять, но с пониманием того, что эти микробы и эта резистентность — от тяжелых, долго леченных больных. Микробиологический отчет будет адекватно отражать то, что встречается у большинства пациентов, только если в больнице посева делаются всем, кто госпитализирован, сразу при поступлении.

## Глава 3

### **Оценка эффективности антибиотиков**

Микробиология, дурно понятая, увела  
врача от правды\*.

*Cruchet. 1955.*

Из предыдущей главы следует, что авторы несут в себе некоторый заряд скепсиса. Наверное, следует объяснить чему же мы все-таки доверяем, что является для нас критерием включения того или иного препарата в алгоритмы антибиотикотерапии. К сожалению, вопрос не так прост, как кажется, и единых подходов к выбору антибиотиков не существует.

#### **NCCLS и FDA**

Согласно стандартному положению о выборе противомикробных средств они должны назначаться в соответствии с антибиотикограммой. Хотя мы только что обсуждали, что на практике бактериологические результаты зависят от квалификации микробиологов, оснащения лаборатории и организации сбора материалов для посева. Однако также существуют чисто научные и методические проблемы интерпретации чувствительности возбудителей к антибиотикам. В США, например, этим занимаются две крупные организации. Первая - NCCLS. Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам, вторая - FDA, Администрация по контролю качества пищевых и лекарственных продуктов. Комитет (общественная организация) рекомендует американским микробиологам, как, в частности, трактовать результаты определения чувствительности каждого микроба к каждому антибиотику (во многих странах им тоже следуют). Например, если диаметр зоны угнетения роста микроорганизма 16 мм, то чувствительно, а если 15 — то слабо (промежуточно) чувствительно. А если 12 мм — то резистентно.

Администрация (орган правительства США) рассматривает данные микробиологических исследований, материалы клинических испытаний

Обращаем внимание, что, согласно первоисточнику, не микробиология заводит врача не туда, куда следует, а ее дурное понимание.



антибиотиков, сообщения о нежелательных явлениях препаратов. В результате лекарство разрешается к использованию (регистрируется) на территории США и утверждаются инструкции по его использованию. Или выпускаются письма-предупреждения о побочных эффектах. Или вносятся изменения в инструкции по использованию лекарства. Так, показания к применению могут расширяться, а могут стать более узкими. Рекомендации FDA (либо очень похожие) полностью доступны для наших врачей, причем на русском языке. Ведь это те самые громоздкие вкладыши в каждую упаковку и каждый флакон любого качественного импортного лекарства. Читайте на здоровье.

Две заморские организации занимаются общественно полезным трудом и дополняют друг друга. Однако иногда возникают расхождения. Микробиологи, работающие *in vitro*, склонны трактовать «промежуточную» чувствительность как резистентность. А вот FDA, оперирующая клиническими данными, пишет во вкладышах, что «антибиотик с промежуточной чувствительностью будет эффективен в случае достижения терапевтических концентраций в очаге инфекции». Правда, надо отметить, что под «терапевтическими» надо понимать те концентрации, которые превышают минимальные подавляющие (МПК) не на несколько десятков процентов, а в несколько раз. Еще одно изредка возникающее противоречие между микробиологами и инструкциями по применению антибиотиков — трактовка перекрестной резистентности, особенно среди цефалоспоринов. Да, оксациллин(метициллин)резистентность у стафилококка — индикатор полирезистентности, с этим все согласны. Однако для других патогенов FDA может написать что-то вроде: «необходимо пользоваться дисками для данного антибиотика, исследование дисками других цефалоспоринов может давать ложные результаты». Если же посмотреть результаты, выдаваемые некоторыми автоматизированными микробиологическими анализаторами, работающими по стандартам NCCLS, то чувствительность 53 штаммов клебсиеллы от 53 разных больных может быть равна 78 % для 4 разных цефалоспоринов третьей генерации. Складывается впечатление, что постулат NCCLS о полной перекрестной резистентности не позволяет рассмотреть особенности устойчивости бактерий к отдельным препаратам внутри одной и той же группы антибиотиков.

Тот, кто глубоко интересуется проблемой соотношения между чувствительностью *in vitro* и клинической эффективностью противомикробных средств, может почитать 133 страницы специального номера *Journal of Chemotherapy*, May 1997, Volume 9, Supplements No. 1. С таким названием: «Исследование чувствительности к антибиотикам *in vitro*. Какое это имеет реальное значение?» («In-vitro antimicrobial susceptibility testing: does it really matter?») Вкратце содержание этого выпуска можно охарактеризовать словами одного известного российского профессора: «Человек — не пробирка». Кроме патогена и антибиотика, на результаты терапии влияют состояние иммунитета у пациента, проникновение препарата в очаг инфекции, прием сопутствующих медикаментов, почечная недостаточность, нежелание больного глотать таблетки...



## GCP

Существует серьезное международное понятие GCP (Good Clinical Practice), добросовестная клиническая практика. Оно возникло как реакция общества на медицинские эксперименты нацистов над заключенными в годы Второй мировой войны. GCP включает свод очень полезных правил, охраняющих пациента. Сюда, в частности, относится право больного на полную информацию о том лечении, которое он получает, и о его последствиях. А также право больного на отказ от участия в исследовании новых методов лечения. GCP жестко регламентирует правила проведения клинических испытаний.

Однако стандарты GCP не гарантируют, что исследование, соблюдающее их, будет интересно для практического врача. Во многих публикациях по антибиотикам сначала проводится идентификация возбудителя и определение его чувствительности, и лишь затем назначают препарат, причем лишь тем больным, у которых нет резистентности. А всех остальных пациентов просто не включают в исследование. Права больных в соответствии с GCP соблюдены? Да. Вы в своей практике всегда назначаете антибиотик, зная чувствительность? Нет.

По жизнеугрожающим заболеваниям тоже существует проблема получения достоверных клинических данных. Стандартный научный методический прием — выделение контрольной и исследуемой группы — здесь затруднен. Возникает этическая проблема формирования двух групп. Ведь врач должен быть уверен, что все больные получают адекватную терапию, плацебо (либо априори слабый препарат) в реанимации не используют. Кроме того, поскольку тяжелых пациентов, сопоставимых по всем клиничко-лабораторным параметрам, немного, работа растягивается во времени. А по ее завершении исследователи все равно располагают лишь ограниченным материалом для статистической обработки результатов.

## Что есть истина?

В общем, можно вернуться к вопросу из первого абзаца этой главы: чему доверять? С нашей точки зрения — хорошему практическому опыту врачей. Данные *in vitro* помогают лечить, но не подменяют клиническую практику. Что такое хороший практический опыт? То, от чего выздоравливает большинство больных. Осталось только добавить: в короткие сроки и за разумные деньги.

Подобные добавления обоснованы тем, что иногда врачи с гордостью говорят — у нас хорошие результаты, никто не умирает. Не должны сегодня люди умирать от «домашней» пневмонии, нечем тут гордиться. Гордиться можно, если в отделении средний срок лечения пневмонии не 16,7 суток, а 12,4 (нюансы взаимоотношений больницы и страховых компаний мы выносим за скобки). И не потому, что выписывают недолеченных пациентов, а потому, что все хорошо. Кроме коротких сроков лечения, терапия обязана быть экономически приемлемой. Денег должно хватить не на отдельного больного, а на всех. Да, эффективно и, может быть, безопасно: ванкомицин + Меронем + Ципробай внутривенно + ли-



посомальный амфотерицин В, но кто это оплатит? И еще один вопрос, возникающий при взгляде на такую комбинацию: что назначать следующему пациенту в этом отделении? Будет ли у него эффективен даже Клафоран?

Таким образом, пригодность антибиотика при том или ином заболевании следует оценивать по трем критериям. Во-первых, это терапевтическая, а во-вторых, экономическая эффективность. Третий параметр, без учета которого нельзя вылечить, тем более экономно - предотвращение селекции резистентных штаммов. В главе 5 мы попробуем охарактеризовать антибиотики (в ряде случаев их группы) в соответствии с тремя указанными критериями.

## Глава 4

### Принципы классификации антибиотиков

Антибиотики бывают двух видов: внутренние и остальные.

*Кузьма Прутков, хирург*

#### **Антибиотики и синтетические противомикробные средства**

Существует много классификаций веществ, от которых умирают микробы. В частности, эти лекарства делят на антибиотики и синтетически противомикробные препараты. Предполагается, что первые из них продуцируются некими живыми организмами и ближе к матери-природе, а другие — находка химиков. Правда, сегодня трудно найти эффективный антибиотик, к молекуле которого химики не подвесили бы какой-нибудь длинный радикал или, как минимум, отдельный атом. Если же принять в расчет средний образовательный уровень возбудителей, то можно предположить, что для синегнойной палочки проблематично квалифицированно разобратся в том, от чего именно она погибает: от антибиотика цефтазидима или от синтетического средства ципрофлоксацина. Поэтому в этой книге принято следующее упрощение: любой антимикробный препарат называется антибиотиком.

#### **Антибиотики бактерицидные и бактериостатические**

Авторы также хотят облегчить себе жизнь еще одним способом: они не будут упоминать, какой препарат бактериостатический а какой — бактерицидный. «Цидный» антибиотик или «статический», лечение может быть успешным лишь в случае чувствительности к нему патогена. Такой примитивизм противоречит одному из классических принципов рациональной антибиотикотерапии: «Нельзя комбинировать бактериостатические и бактерицидные антибиотики». Вот мы не знаем, кто из них какой, возьмем и назначим одновременно оба. В результате долгих раздумий над иллюстрацией нехороших последствий этого грубого нарушения у нас получилась примерно такая умозрительная конструкция: «У больного синегнойная инфекция мочевыводящих путей, резистентная к ципрофлоксацину. Поэтому



ему назначен бактерицидный цефтазидим. Одновременно у него микоплазменная пневмония, для лечения которой назначен бактериостатический азитромицин. В результате нерациональной комбинации антибиотиков...». Макролиды не влияют на синегнойную палочку, а цефтазидим — на микоплазму, поэтому никаких ужасов не будет. Точка. (Если бы не резистентность к ципрофлоксацину по условию задачи, можно было бы назначить один этот препарат, и он одновременно лечил бы и уроинфекцию. и атипичную пневмонию.)

### **Классификация по химическому строению**

*Как бы авторы ни пытались упростить изложение, врачу необходимо знать классификации антибиотиков по химическому строению.*

Практичной является классификация антибиотиков в соответствии с химическим строением. Препараты сходной структуры обладают идентичным или близким механизмом действия и, соответственно, могут быть (а могут и не быть) сходны по спектру противомикробной активности, или по побочным эффектам, или по механизмам развития к ним резистентности.

*Пример № 1.* Пшкопептидные антибиотики (ванкомицин и тейкопланин) активны против оксациллинрезистентных стафилококков.

*Пример № 2.* Все антибиотики, в структуре которых хоть что-то напоминает В-лактамное ядро (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), разрушаются Р-лактамазами. Правда, этих ферментов много, и те из них, которые инактивируют только бензилпенициллин, бессильны против цефтазидима или карбапенема. Но уж если р-лактамаза разрушает карбапенем, то перед ней не устоит ни пенициллин, ни цефалоспорин третьей генерации.

*Пример № 3.* Любой аминокликозид неэффективен против анаэробов и в той или иной степени ото- и нефротоксичен.

*Пример № 4.* Все макролиды эффективны против внутриклеточных возбудителей и обладают перекрестной резистентностью с эритромицином. Так что при дальнейшем описании антибиотиков за основу будет взята именно эта традиционная классификация по химическому строению.

### **Классификация по микробиологическим показаниям к применению**

Иногда в литературе проскальзывает еще один подход, причем немногочисленные авторы иногда даже пытаются завуалировать какое-либо сходство с классификацией антибиотиков. Речь идет о систематизации некоторыми клиницистами того банального факта, что:

- цефалоспорины первой генерации они используют преимущественно против грамположительной инфекции;
- ванкомицин — для того же, но в случае резистентности к оксациллину (и любому цефалоспорино или карбапенему):
- цефалоспорины третьей-четвертой генерации, аминокликозиды, карбапенемы и фторхинолоны — против грамотрицательной флоры;
- цефтазидим амикацин, ципрофлоксацин и карбапенемы являются антисинегнойными антибиотиками;



- бронхолегочную патологию, вызванную внутриклеточными патогенами, печат макролидами.

То есть речь идет о попытках классифицировать антибиотики по особенностям спектра противомикробной активности. И соответственно, по микробиологическим показаниям к клиническому применению.

Легко объяснить, почему подобная классификация широко не используется. Слишком уж уязвима она для критики. Как это цефазолин только против грамположительной инфекции?! Он разве не эффективен против кишечной палочки, которая грамотрицательная?! Ну, иногда эффективен. Как это третья генерация цефалоспоринов только против грамотрицательной флоры?! Разве они не активны против оксациллинчувствительных стафилококков?! Ну, активны. Почему это цiproфлоксацин антисинегнойный, а норфлоксацин нет?! Ну, чувствительны к норфлоксацину 50 % штаммов *Pseudomonas*. А к цiproфлоксацину — 80! А цефазолин мы используем там, где стафилококки есть (маститы, флегмоны, остеомиелиты), а кишечной палочки нет! А там, где есть *E. coli*, мы ампициллин с гентамицином даем! Потому что дешевле! И если у больного после третьей генерации цефалоспоринов возникает грамположительная суперинфекция, то ее ничем, кроме ванкомицина, не возьмешь! И нечего тут про МПК и металлозависимые р-лактамазы рассказывать, наша лаборатория вообще ответы на 10-е сутки выдает! Вот, читайте, стафилококк к цефазолину чувствителен, а к цефамезину резистентен! (Авторы не шутят, мы на самом деле держали в руках подобный анализ. Выданный бактериологической лабораторией крупного московского клинического центра\*.) В общем, сплошные споры, и не просто все это.

Такую классификацию легко раскритиковать, но она позволяет быстро выбрать необходимый антибиотик в той или иной клинической ситуации. Поэтому далее мы будем указывать, помимо прочего, микробиологические показания к клиническому применению противомикробных средств, игнорируя возможную критику.

## Глава 5

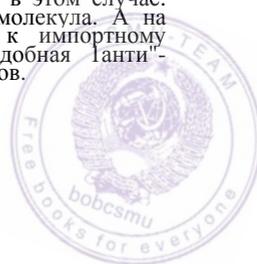
### **Характеристика антибактериальных препаратов**

Бери, что хочешь, и плати за это.  
*Фрэнк Герберт. "Еретики Дюны"*

#### **β-лактамные антибиотики**

К р-лактамным антибиотикам относятся те препараты, которые разрушаются р-лактамазами. Или не разрушаются некоторыми из них, потому что включают в себя ингибиторы этих ферментов, р-лактамов существует

\* Кстати, мы не знаем, как следует относиться к микробиологам в этом случае. Чисто теоретически, цефазолин и цефамезин — одна и та же молекула. А на практике, в лаборатории, могли проверить чувствительность к импортному цефамезину и цефазолину отечественного производства. И подобная "анти"-биотикограмма может объясняться различием в содержимом флаконов.



огромное множество: и просто пенициллины, и уреидопенициллины, и аминопенициллины, и цефалоспорины с первой по четвертую генерации, монобактамы, карбапенемы.... Кроме структурного сходства и, соответственно, способности разрушаться р-лактамазами, у этих антибиотиков мало что есть общего.

### **Бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин**

Если вы подозреваете у пациента стрептококковую инфекцию (ангину, крупозную пневмонию, стрептодермию), можно делать ему 4 — 6 инъекций бензилпенициллина в день\*. А можно заменить бензилпенициллин более комфортными и не менее активными антибиотиками. Вопрос только денег и вашего отношения к пациенту (а заодно — к медсестре). Большими дозами бензилпенициллина можно также лечить менингококковый менингит. А можно дать цефтриаксон (Роцефин, Лонгацеф) 1 раз в день с тем же клиническим эффектом. Если же нет уверенности в том, что инфекция именно стрептококковая (пневмония не соответствует классической клинической картине из старых учебников, или если не стрептодермия, а просто гнойная инфекция мягких тканей), бензилпенициллин давать нельзя. Потому что в патологический процесс, с очень высокой вероятностью, вовлечены другие микробы, устойчивые к нему. Существует еще феноксиметилпенициллин, который по спектру противомикробной активности является тем же бензилпенициллином (то есть, работает против стрептококков). Единственное отличие — принимается внутрь.

Напоминаем/

*Энтерококки — резистентные грамположительные микробы, Энтеробактер — один из родов семейства энтеробактерий, это резистентные грамотрицательные микробы.*

*Энтеробактерий — огромное семейство из десятков родов грамотрицательных бактерий, один из которых называется энтеробактер.*

### **Ампициллин, амоксициллин**

Ампициллин (на самом деле чаще ампициллин с гентамицином) — любимый антибиотик широкого спектра действия в отделениях общего профиля больниц. Грамположительную флору берет (включая энтерококки), кишечную и гемофильную палочку из той же, тоже, и дешевле считается. Все бы хорошо, да разрушается любой р-лактамазой. Среди стафилококков р-лактамазы продуцируют более 70 % штаммов — то есть при стафилококковой инфекции ампициллин давать бессмысленно. На стрептококки, к счастью, это не распространяется. Не менее 10 % гемофильных палочек в России тоже инактивируют ампициллин (на Западе —

\* Специально хотелось бы отметить, что пропагандируемая кое-где практика введения бензилпенициллина 2 раза в день противоречит всем имеющимся инструкциям, начиная с классического справочника В.Д. Машковского и вплоть до изданного в 1998 году учебно-методического пособия МЗ РФ по антибактериальной терапии пневмоний у взрослых. Более того, когда у одного из идеологов двукратного введения бензилпенициллина напрямую спросили об используемой им методике оценки эффективности подобного режима терапии, то оказалось, что исследование не было сравнительным, то есть отсутствовали исследуемая и контрольная группа пациентов, не говоря про рандомизацию...





### **Когда друзья становятся врагами?**

*Обычные обитатели желудочно-кишечного тракта, например, грамотрицательные энтеробактерии, не только безобидны, но и полезны, если они находятся в пределах этой экологической ниши. Однако, у пациентов, находящихся в критическом состоянии, значительное количество неблагоприятных факторов способствует развитию феномена «транслокации», когда кишечные микроорганизмы проникают через макроскопически неповрежденную кишечную стенку в мезентериальные сосуды, лимфоузлы, печень, селезенку и центральный кровоток. Доказано, что к факторам, способствующим транслокации, относятся: стресс, боль, шок, нарушение гемодинамики, гипотония, парентеральное питание, дисбиоз, эндотоксемия и др.*

может приниматься не 4, а 3 раза в день).

Для побочных эффектов антибиотиков отведена следующая глава. Тем не менее, мы считаем необходимым обратить внимание на то, что высокая активность ампициллина (амоксциллина) против энтерококков и анаэро-

больше). Кишечная палочка — надо смотреть, откуда она. Если эндогенная при аппендиците у ранее не больного человека — то чувствительна, если от реанимационного больного, то, скорее всего резистентна. Да и не кишечная палочка основной патоген у тяжелых больных. Там оксациллинрезистентные стафилококки, синегнойка, сerratии и другие подобные возбудители.

Поэтому в алгоритмах антибиотикотерапии ампициллин (всегда с гентамицином) появляется при патологии, отвечающей двум критериям.

Первый: вероятными возбудителями являются стрептококки, кишечная и гемофильная палочки, энтерококки, анаэробы.

Второй: микрофлора является «домашней», или же эндогенной, при условии, что пациент не получал антибиотики. Этому соответствуют ограниченные перитониты (при генерализованных требуется что-нибудь мощнее), парапроктиты, острые пиелонефриты, пневмонии при поступлении пациентов из дома. Гентамицин добавляется для того, чтобы обойти хотя бы саомые простенькие р-лактамазы. А может, и в расчете на синергизм против некоторых штаммов. Амоксициллин, с точки зрения микробиологических показаний к применению, ничем не отличается от ампициллина. Правда, фармакокинетика лучше (в большем количестве всасывается при приеме внутрь, лучше распределяется по тканям

бов имеет оборотную сторону. Ведь указанные микроорганизмы составляют основу нормальной микрофлоры кишечника. Понятно, что если они вышли из просвета кишечника в брюшную полость, то это называется перитонитом и с ними надо бороться. А если врач лечит бронхит или пневмонию, вызванные пневмококком или гемофильной палочкой? Тогда устранение энтерококков и анаэробов приводит к классическому дисбиозу кишечника. По большинству публикаций, в которых обращалось внимание на нежелательные явления антибиотиков, частота клинически регистрируемых расстройств ЖКТ (а не просто данные бактериологической лаборатории о сдвиге соотношения различных микроорганизмов в анализе кала на дисбактериоз) среди больных, получающих эти препараты, доходит до 20 %. Для сравнения укажем, что при приеме пероральных цефалоспоринов и новых макролидов эта цифра колеблется около 5 — 10 %.

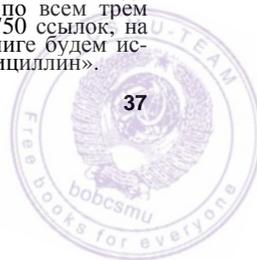
### **ко-амоксциллин\***

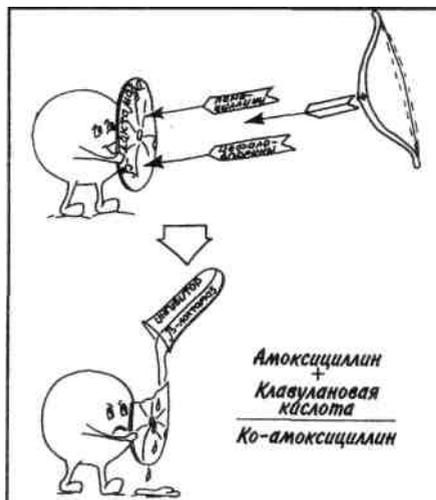
Амоксиклав, Аугментин, Клавоцин, Уназин - это комбинации амоксициллина (ампициллина) с ингибиторами р-лактамаз. Если р-лактамаза разрушает препарат, то ее надо заингибировать клавулановой кислотой или сульбактамом). В результате получается антибиотик широкого спектра. Да? Вы уверены, что если синегнойная палочка или сerratia не входили в спектр антимикробной активности ампициллина, то ингибирование лактамазы *Haemophilus influenza* или *E. coli* превратит препарат в антисинегнойный? Не уверены? Тогда ограничьте показания к применению комбинированных пенициллинов теми же перитонитами, парапроктитами, острыми пиелонефритами, пневмониями при поступлении пациентов из дома. В комбинации с гентамицином. И можете обоснованно ожидать тшущую эффективность.

Пероральный ко-амоксциллин очень неплохо зарекомендовал себя в отоларингологии. При хронических отитах и синуситах возбудители исходно чувствительны к ампициллину, но в результате длительного лечения или в присутствии р-лактамазапродуцирующих анаэробов часто становятся резистентными. Добавление ингибиторов р-лактамаз позволяет выправить положение. Правда, необходимо знать, что существует 2 способа борьбы с р-лактамазапродуцирующими патогенами. Один — добавлять ингибиторы. А второй — делать антибиотики, которые не разрушаются р-лактамазами. Те же пероральные цефалоспорины второй генерации Цеклор или Зиннат активны против ампициллинрезистентной гемофильной палочки и с успехом будут лечить хронический бронхит или отит. Но при хронических синуситах, где в развитии заболевания анаэробы играют более значимую роль, ко-амоксциллин все-таки предпочтительнее.

Все что было сказано про влияние ампициллина (амоксциллина) на нормальную флору кишечника, справедливо и для их комбинаций с инги-

Встречаются три международных названия этого антибиотика: «амоксциллин/клавулановая кислота», «ко-амоксциллин», «ко-амоксиклав». Ради любопытства мы провели поиск в Интернете (в системе Medline) по всем трем названиям. На первое из них за последние пять лет имеется около 750 ссылок, на второе — около 250 и на третье — около 150. Мы решили, что в книге будем использовать более частое название из двух коротких то есть «ко-амоксциллин».





### Ингибиторы $\beta$ -лактамаз

Мы изобретаем все новые и новые антибиотики, а микроорганизмы, соответственно, все новые механизмы защиты. Так, бактерии, продуцирующие ферменты Р-лактамазы, «научились» разрушать р-лактамное кольцо пенициллинов и цефалоспоринов 1-ю поколения. Решить эту ситуацию позволяют ингибиторы р-лактамаз, в частности клавулановая кислота. Создание комбинированных с клавулановой кислотой или, как их еще называют, «защищенных» пенициллинов позволяет лечить инфекции, вызванные р-лактамазопродуцирующими штаммами бактерий.

признается, что  
 вают плазмидные и хромосомные. Первые продуцируются в основном «домашними» возбудителями, вторые — распространены в отделениях интенсивной терапии.

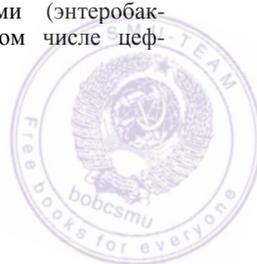
Плазмидные — это пенициллиназы (те, что разрушают бензилпенициллин и ампициллин) или что-нибудь такое же мирное, продуцируемое кишечной или гемофильной палочкой, или там *Klebsiella pneumoniae*. Хочешь, «заингибируй» клавулановой кислотой, сульбактамом или тазобактамом, хочешь — дай цефалоспорин второй или третьей генерации. Больной выздоровеет в большинстве случаев (по крайней мере — от инфекции). Редко, но бывают плазмидные р-лактамазы «расширенного спектра», продуцируемые синегнойной палочкой и некоторыми энтеробактериями (энтеробактером и серрациями) и разрушающие многие р-лактамы, в том числе цефтазидим.

биторами Р-лактамаз. Поэтому в алгоритмах из второй части книги эти препараты фигурируют на первом месте лишь там, где угнетение энтерококков (и иногда анаэробов) является одной из целей противомикробной терапии. В основном это абдоминальная хирургия, гнойная хирургия аноректальной области и пиелонефриты. Алгоритмы антибиотикотерапии при патологии ЛОР-органов в настоящее издание не включены.

### Карбенициллин, пиперациллин

Эти пенициллины были разработаны несколько десятков лет назад как антисинегнойные. Сегодня, в 1998 году, синегнойная палочка бывает устойчива даже к карбапенемам, которые появились в стране всего 5 лет назад. Так что мы не беремся давать рекомендации о месте этих пенициллинов в современной клинической практике.

До сего момента авторы тихо радовались, что им удавалось избегать разговора о различных типах р-лактамаз. Однако ничто хорошее не вечно. Мы вынуждены бы-



Хромосомные р-лактамы продуцируются серрациями, клебсиеллами, неферментирующими граммотрицательными бактериями (род псевдомонад, туда относится синегнойная палочка, род ацинетобактер), и другими «госпитальными» возбудителями. И некоторые из них разрушают все р-лактамы, включая цефалоспорины и третьей и четвертой генерации, и карбапенемы. В клинической практике не существует ингибиторов хромосомных р-лактамаз.

Тем не менее на рынке есть комбинация «антисинегнойного» пиперациллина с ингибитором плазмидных р-лактамаз тазобактамом. То есть неферментирующая граммотрицательная бактерия у больного разрушает карбапенем, а ингибировать предлагается то, что продуцируется кишечной палочкой. Под названием Тазоцин такое лекарство в России стоит около 18 долларов за одну инъекцию. Инъекций (препарат вводится только внутривенно) требуется 3 — 4 в день. Единственное терапевтически обоснованное показание для подобного антибиотика - случаи выработки граммотрицательной микрофлорой плазмидных р-лактамаз «расширенного действия» в умеренных количествах. Если же для патогена отмечена гиперпродукция этого фермента,

тазобактам не успевает его «заингибировать». В повседневной врачебной практике определение р-лактамаз, и уж тем более их типа, а тем более скорости их продукции, затруднено. Поэтому за те же деньги проще приобрести карбапенем или цефепим, которые вообще не разрушаются плазмидными Р-лактамазами.

### Оксациллин, ампиокс

В отличие от ампициллина или карбенициллина, оксациллин обладает узким спектром антимикробной активности. Его даже не назывешь антибиотиком против грамположительной инфекции, поскольку бензилпенициллин более активен против стрептококков. Оксациллин — исключительно антистафилококковый препарат. Он устойчив к р-лактамазам, разрушающим бензилпенициллин или ампициллин. Ак-



### «Госпитальше» бактерии

«Госпитальные» штаммы микроорганизмов нередко являются носителями не только плазмидных, но и хромосомных факторов резистентности. К сожалению, многие хромосомные р-лактамазы не ингибируются клавулановой кислотой. В этом причина случаев неэффективности В-лактамных антибиотиков, комбинированных с ингибиторами В-лактамаз, в отношении инфекций, вызванных «проблемными» «госпитальными» полirezистентными бактериями.

тивность только против стафилококков — не маловато ли? А ведь это почти вся гнойная хирургия: панариции, флегмоны, маститы, раневая инфекция: мягких тканей. Оксацillin достаточно успешно используют в педиатрии при гематогенных остеомиелитах, хотя гнойные хирурги во взрослых стационарах его не любят, поскольку он не создает достаточно высоких концентраций в кости. Добавьте сюда деструктивные пневмонии у раненых здоровых лиц молодого и среднего возраста — основной патоген тоже стафилококк. Этот антибиотик может занимать достаточно почетное место в клинике, тем более что дешевле. Однако цефалоспорины первой генерации переносятся больными существенно легче. И спектр антимикробной активности у них несколько шире, и в ткани тот же цефазолин проникает лучше, и вводить его надо только 2 раза в день. А оксацillin — 3-4 раза. В общем, если есть в клинике хоть немного денег, врачи предпочитают цефалоспорины. Метициллин — менее удобный исторический предшественник оксациллина.

Отдельно следует обсудить ампиокс, комбинацию ампициллина с оксациллином. Препарат создавался несколько десятилетий назад с идеей совместить антистафилококковую активность оксациллина и грамотрицагательную ампициллина. Однако оксациллина в комбинации содержится в 3 раза меньше, чем в индивидуальной лекарственной форме, и его терапевтические концентрации в очаге инфекции не создаются. Поэтому если необходимо бороться со стафилококковой инфекцией, ампиокс назначать бесполезно.

В главе 1 при обсуждении стафилококков было достаточно много места уделено проблеме оксациллин(метициллин)резистентности. Поэтому здесь лишь кратко повторимся, что резистентность стафилококков к оксациллину — индикатор полирезистентности. Все антибиотики имеют огромную вероятность оказаться клинически бесполезными. Здесь препарат выбора — ванкомицин. Поэтому в алгоритмах антибиотикотерапии в случае безуспешного лечения грамположительной инфекции оксациллином (и любым цефалоспорином) жестко, без всяких вариантов указано: ванкомицин.

### **Цефалоспорины первой генерации**

В нашей стране наиболее широко употребляются цефазолин (он же цефамезин, он же Кефзол) и цефалексин (его можно принимать внутрь). К пероральным цефалоспорином первой генерации также относится цефадроксил (Дурацеф). В отличие от цефалексина, его можно принимать 1 — 2 раза в день.

Да, конечно, цефазолин активен против кишечной палочки, а также *Haemophilus influenzae* или *Klebsiella pneumoniae*, если они не продуцируют  $\beta$ -лактамазы. Такое иногда встречается у больных, которые поступают в стационар из дома. Проблема в том, что часто нет возможности оценить это заранее, а проверять на пациенте — не лучшая тактика. Лучше поэтому трактовать цефалоспорины первой генерации как антибиотики для лечения грамположительной инфекции. Они отлично работают против стрептококков и оксациллинчувствительных стафилококков. И эффективны при флегмонах, маститах, остеомиелитах, «домашних» пневмониях. Цефа



лоспорины первой генерации также являются хорошими и достаточно дешевыми средствами для периоперационной (интраоперационной, предоперационной) профилактики инфекции, если основное послеоперационное осложнение — нагноение раны. Потому что в этих случаях патогеном часто является стафилококк.

### *Цефалоспорины второй генерации*

Авторы предпочитают эти антибиотики более всего Потому что можно не глядя (не дожидаясь микробиологических результатов) назначать даже при жизнеугрожающей инфекции (вместе с аминогликозидом) с очень хорошими результатами. Потому что они активны и против грамположительной микрофлоры, и против большей части грамотрицательной. Из спектра их противомикробной активности полностью выпадают неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка) и серрации, часто устойчивы патогены из рода энтеробактер. Указанный недостаток компенсируется добавлением аминогликозида.

Эти долгожданные антибиотики широкого спектра эффективны при одном условии: больной с сепсисом, бактериальным эндокардитом, перитонитом или деструктивной пневмонией поступил из дому. Либо ничего мощнее «ампициллина-с-гентамицином» в отделении общего профиля (или дома) не получал. Только тогда можно не глядеть на антибиотикограмму. Иначе в случае грамположительной инфекции без ванкомицина не обойтись. А в случае грамотрицательной надо давать карбапенемы, про стойкость которых лучше не вспоминать. Или амикацин, или ципрофлоксацин. Потому что (3-лактамазы — разные. И цефалоспорины второй генерации не разрушаются теми из них, которые можно «заингибировать» клавулановой кислотой. А «госпитальная» микрофлора, как отмечалось выше, часто продуцирует хромосомные (5-лактамазы. Для нее вторая генерация не помеха.

Так ли сильно ограничивают эти условия использование второй генерации цефалоспоринов? Ведь если речь не идет про центр вторичной госпитализации, то подавляющее большинство пациентов как раз и поступают без предшествующей антибиотикотерапии. Либо после лечения «антибиотиками участкового терапевта» (тот же ампициллин, эритромицин, Бисептол). Так что во многих стационарах даже жизнеугрожающие инфекции вполне можно начинать лечить со второй генерации.

И не разорить при этом больницу. Сколько стоит цефалоспорин второй генерации вместе с антисинегнойным аминогликозидом? В пределах 7 долларов. А сколько стоит Тиенам (про Меронем вообще лучше умолчим)? Вы считаете такое сравнение некорректным? А почему? Если больной не успел получить антибиотики мощнее «ампициллина-с-гентамицином», то и карбапенемы, и вторая генерация (вместе с антисинегнойным аминогликозидом) будут активны против грамположительной и грамотрицательной Микрофлоры. Клинически это многократно доказано.

Цефалоспоринов второй генерации существует несколько Цефамандол (Мандол), цефуросим (Зинацеф. Кефурокс, Кетоцеф) и цефокситин (Мефо-Ксин) применяются парентерально. Цефаклор (Цеклор. Альфацет Тарацеф) И Цефуросим аксетил (Зиннат) принимают внутрь. В отечественной прак-





### «Вкусное» лечение

Если мысль об очередном приеме лекарства вызывает приятные эмоции, то его эффективность возрастает.

ся для лечения менингитов и инфекций в офтальмологии. В отдельных работах сообщают о большей устойчивости цефуроксима, чем цефамандола, к  $\beta$ -лактамазам *in vitro*. Правда, в клинической практике это заметить трудно. Активность цефамандола в отношении стафилококков выше, чем у других цефалоспоринов. Поэтому ему отдается предпочтение при лечении заболеваний, где высока вероятность стафилококковой инфекции (например, деструктивные пневмонии, травматология, гнойная хирургия). Кроме того, по некоторым публикациям он отличается лучшей проникающей способностью в костную ткань и в гематому. Хотя в других публикациях доказывалось, что цефуроксим проникает не хуже. В алгоритмах, если указанные особенности препаратов существенной роли не играют, написано: цефалоспорин второй генерации. Там же, где, по мнению авторов, различия между двумя антибиотиками могут сказываться на результатах лечения, это специально оговаривается.

Пероральные цефалоспорины второй генерации, во-первых, цефалоспорины, во-вторых, второй генерации. То есть это мощные антибиотики, позволяющие без проблем (если нет внутриклеточных патогенов) и без инъекций лечить пневмонию, вызванную «домашними» возбудителями, или обострение хронического бронхита. Или хроническую ЛОР-патологию. В-третьих, как это ни звучит непривычно, они дешевле инъекционного «ампициллина-с-гентамицином». Даже при примитивном сравнении цены флаконов, шприцев и упаковок. Прodelайте сами арифметические упражнения, подставив цены из аптеки вашей больницы: 4 г ампициллина плюс 240 мг (минимум 160 мг) гентамицина плюс 6 шприцев в день. Ампициллина на 12 дней. Гентамицина на 7 дней. Или 8 — 10 дней Цеклора или Зинната. При полном же обcчете лечения, включающем стоимость анализов крови, мочи, рентгенологических исследований и так далее, результаты могут быть еще более интересные. Так, для Цеклора существует работа по полной оценке стоимости лечения пневмонии в подмосковной детской больнице [7]. Показано, что при использовании перорального цефалоспо-

тике цефокситин мало известен. Согласно научной литературе, он отличается от других цефалоспоринов большей активностью в отношении *B. fragilis*. Как уже упоминалось в первой главе, на практике проблема *B. fragilis* решается назначением больному метронидазола.

Цефуроксим и цефамандол — наиболее распространенные представители второй генерации. Обладают всеми положительными и отрицательными свойствами своей группы, описанными выше. В ряде случаев полностью могут заменить друг друга. Однако имеются и особенности. Цефуроксим, в отличие от цефамандола, проникает через гистогематические барьеры. Следовательно, он может применять-



рина второй генерации вместо инъекционных антибиотиков только на одном случае пневмонии в среднем можно сэкономить около 100 долларов. А если это пересчитать в масштабах целого отделения за год?

В связи с высокой экономической и терапевтической эффективностью пероральные цефалоспорины второй генерации в алгоритмах для бронхолегочной и ЛОР-патологии фигурируют везде, где возможно. Без всякой оглядки на то, что они пероральные. Вы ведь Кефзол, который относится к первой генерации, не боитесь назначать? А цефалоспорины второй генерации значительно более мощные. Правда, есть ситуации, когда их прием невозможен. Во-первых, это отсутствие всасывания из ЖКТ. Рвота, стеноз привратника и так далее. Выраженная сердечно-сосудистая недостаточность ведет к нарушению микроциркуляции, в том числе в ЖКТ, и, соответственно, к проблемам с биодоступностью любых пероральных лекарств. Всасывание цефуроксим ацетила существенно изменяется в зависимости от того, до или после еды его принимают. На биодоступность цефаклора пища или сопутствующие медикаменты практически не влияют.

Вторая причина, ограничивающая использование пероральных препаратов, — комплаенс, или выполнение назначений врача (некоторые предпочитают говорить «комплаентность»). Существует определенный контингент больных, которые попросту выбрасывают таблетки. Они должны получать инъекции. Другой тип пациентов требует именно уколов, в противном случае они считают, что их не лечат. Здесь могут помочь, с одной стороны, инъекции витаминов, с другой — разъяснительная работа, что им дают настолько мощный импортный антибиотик, что его даже колоть не надо. Кстати, это соответствует действительности.

И еще об одном аспекте комплаенса, на этот раз об удобстве антибиотика для больного. Детская суспензия Цеклора сегодня, наверное, самое вкусное лекарство на рынке. Будет случай, попробуйте сами. Зиннат же может оказаться более удобным, чем Цеклор, во взрослой практике, так как его надо принимать не 3, а 2 раза в день. Для Цеклора существует пролонгированная лекарственная форма, которую тоже можно принимать дважды в день, однако в России она недоступна.

### *Цефалоспорины третьей и четвертой генерации*

С микробиологической точки зрения, цефалоспоринов третьей генерации всего 2: цефтазидим и «цефотаксим-цефоперазон-цефтриаксон». Все они разрабатывались для того, чтобы бороться с «госпитальной» грамотрицательной инфекцией. Поэтому они более активны, по сравнению со второй генерацией, против энтеробактера, серрации, индолположительного протей. Цефтазидим, единственный из них, также эффективен (*in vitro* и клинически) против неферментирующих грамотрицательных бактерий (синегнойная палочка, ацинетобактер).

Оборотная сторона цефалоспоринов третьей генерации — невысокая активность против грамположительной флоры. Хуже, чем у второй или первой генерации. Тот же цефтазидим настолько слаб в отношении стафилококков, что этим воспользовались для выделения отдельной группы Цефалоспоринов четвертой генерации. Цефпиром (Кейтен) лишь незначи-



тельно уступает цефтазидиму по антисинегнойной активности, и несколько лучше его *in vitro* против стафилококков. Естественно, только против оксациллинчувствительных. Правда, фирма — производитель цефпирома в одной из рекламных брошюр указывает, что Кейтен можно использовать для лечения инфекций, вызванных оксациллин(метициллин)резистентными стафилококками. В комбинации с ванкомицином или тейкопланином. У авторов в связи с этим возникает вопрос: а что, ванкомицин без Кейтена будет неэффективен?

Реальным же цефалоспорином четвертой генерации является цефепим (Максипим). Конечно, это не связано с его антистафилококковой активностью. Просто он высокоэффективен в отношении грамотрицательных патогенов, и не только *in vitro*. В клинических испытаниях цефепим превосходит по эффективности цефтазидим и соответствует карбапенемам.

Однако вернемся к цефалоспорином третьей генерации. Они различаются по фармакокинетике, в частности по кратности введения и по проникающей способности через гистогематические барьеры. Лучше всех под мозговые оболочки проникают цефтазидим (Кефадим, Фортум) и цефтриаксон (Роцефин, Лонгацеф, Офрамекс). Хотя менингиты можно лечить и цефотаксимом (Клафораном), и цефоперазоном (Цефобидом, Дардумом). Особенностью цефтриаксона является то, что его можно вводить 1 раз в сутки. При легкой и средней тяжести инфекциях достаточно 1 — 2 г однократно. Естественно, если патогены чувствительны. При лечении жизнеугрожающего заболевания дозу цефтриаксона необходимо увеличивать до 2 — 4 г. Цефоперазон и цефтазидим вводят 2 раза в день, если же лечить цефотаксимом, то приходится делать до 4 инъекций в день.

Важна ли кратность инъекций антибиотика? Однозначно да — в педиатрии, если заботиться о комфортности лечения для маленьких пациентов. И если все другие свойства препаратов аналогичны. К сожалению, на практике последнее условие иногда игнорируют, и сравнивают цефтриаксон с цефтазидимом. Но ведь цефтазидим — антисинегнойный антибиотик, а цефтриаксон — нет.

Еще один параметр, который часто связывают с кратностью введения, — стоимость лечения. Предположим, что 4 г антибиотика стоят больше, чем 1 г другого, который вводится однократно. Понятно, что надо выбирать то что дешевле и комфортнее для пациента. На практике же в России цены таковы, что 4 г Клафорана стоят меньше, чем 1 г Роцефина. Даже включая стоимость шприцев. При серьезной инфекции суточную дозу Клафорана можно увеличивать до 12 г, а Роцефина, как написано в его аннотации, до 4 г. Соотношение цен меняется еще больше в пользу Клафорана.

Имеется много зарубежных публикаций, в которых показано, что общая стоимость лечения Роцефином меньше, чем другими антибиотиками, именно за счет кратности инъекций. При оценке подобных фармакоэкономических данных необходимо помнить о том, что структура стоимости инъекции в России иная, чем в других государствах. Ведь в нее входит не только цена препарата, шприца и спирта, но и другие составляющие, в том числе оплата труда персонала. Английская медсестра, если будет экономить, по выходе на пенсию может позволить купить себе скромный домик



в дешевой стране, например в Испании. Стоимость домика входит в стоимость укола. Что может позволить себе наша медсестра, и, соответственно, какова цена инъекций в России, посчитайте сами.

А ведь в цефтриаксоне, кроме проблематичной дешевизны, есть один очень интересный момент, который ощутили врачи в отделениях интенсивной терапии. Они считают, что больные на этом препарате чаще и/или быстрее дают положительную динамику, чем на других цефалоспориновых третьей генерации, сходных с ним по антибактериальному спектру. Микробиологически это объяснить нельзя, но тут следует вспомнить, что фармакокинетика цефтриаксона не сводится только к возможности его введения лишь 1 раз в день. Препарат создает очень высокие и длительно сохраняющиеся тканевые концентрации, которые, судя по всему, мало зависят от состояния системной гемодинамики и микроциркуляции. Эта особенность цефтриаксона как раз и приобретает особое значение у больных с соответствующими нарушениями, то есть в реанимациях.

Цефалоспорины третьей генерации также бывают пероральные. В России известен цефтибутен (Цедекс). Как и все антибиотики этой группы, он активен против грамотрицательной инфекции (за исключением синегнойной палочки). И существенно уступает другим препаратам третьей генерации, а тем более первой и второй, в активности против грамположительных возбудителей. Поэтому его нельзя использовать для амбулаторной эмпирической антибиотикотерапии. Грамотрицательные энтеробактерии достаточно распространены при пневмониях в реанимации, однако там трудно представить прием любого лекарства *per os*. В подавляющем большинстве других ситуаций тип микрофлоры однозначно предсказать нельзя. Тем не менее, цефтибутен у определенной категории больных обладает существенными преимуществами. Речь идет о лечении хронической уроинфекции в педиатрии. Фторхинолоны, которые широко используются для лечения подобной патологии у взрослых, детям назначать нельзя. Цефтибутен же выпускается в виде вишневой суспензии и активен против грамотрицательных патогенов, часто встречающихся при инфекциях мочевыводящих путей. Естественно, если нет синегнойной палочки.

### **Карбапенемы**

Это хорошие антибиотики. Ими можно вылечить грамотрицательную инфекцию, резистентную к цефалоспориновым третьей генерации. В том числе вызванную синегнойной палочкой. Иногда даже в случае резистентности к цефтазидиму. Однако не рекомендуется трактовать карбапенемы как антибиотики широкого спектра, несмотря на полсотни возбудителей, перечисленных, например, в аннотации к меропенему.

Потому что в этой аннотации, кроме показаний к применению, есть и противопоказания, среди которых инфекции, вызванные *Enterococcus faecium* оксациллинрезистентными стафилококками. Которые, обратите внимание, составляют около половины «госпитальной» микрофлоры. Использовать же Тиенам и Меронем против оксациллинчувствительных стафилококков можно с тем же успехом, что и цефазолин. Последний стоит от 1 До 1,5 долларов за флакон Тиенам — более 18, а Меронем — за 30.



Но в ряде случаев за мощь карбапенемов против грамотрицательных бактерий приходится расплачиваться грамположительной суперинфекцией (это справедливо и для цефалоспоринов четвертой генерации цефепима\*, и для цефалоспоринов третьей генерации). Дело в том, что эти антибиотики эффективно подавляют не только патогенную, но и нормальную грамотрицательную флору человека, а главное — анаэробную. В результате нарушается колонизационная резистентность организма. То есть после карбапенема (или цефалоспоринов третьей-четвертой генерации) грамотрицательная кишечная палочка и анаэробы (которых уже нет) не мешают грамположительным энтерококкам бесконечно размножаться, транслицироваться из ЖКТ и заселять всего больного. Бывает суперинфекция оксациллинрезистентными стафилококками. Отсюда **практический совет № 6:** если больной не ответил на карбапенем, то назначайте ванкомицид.

А предшествующий **практический совет № 5** звучит так: не начинайте лечение больного с карбапенемов (или цефалоспоринов третьей генерации, или цефепима) — меньше ванкомицина потом придется покупать. Ведь подавляющее число больных даже в реанимационное отделение поступают без предшествующей антибиотикотерапии. Или же они получали ранее «ампициллин-с-гентамицином». Нету них полирезистентной «госпитальной» грамотрицательной микрофлоры. Даже при сепсисе или перитоните цефалоспорины второй генерации в сочетании с аминогликозидом являются эффективной и экономичной стартовой эмпирической терапией. И проблем с суперинфекцией на их фоне возникает меньше.

И еще один повод для опасений, возникающий при использовании мощных р-лактамных антибиотиков. В специальной литературе пишут по этому поводу, например, так: «Использование этих препаратов обеспечивает сильное избирательное давление, приводящее к мутациям. Спорадическое возникновение нозокомальных штаммов, продуцирующих р-лактамазы расширенного спектра, ведет к эпидемиологической проблеме, в результате которой происходит конкурентное распространение генов, плазмид и штаммов» [8]. То есть речь идет о возникновении замкнутого порочного круга: мощные антибиотики приводят к селекции все более мощных [J-лактамаз, что требует назначения все более мощных антибиотиков. Которых либо не существует, либо которые стоят, как Меронем. В общем, смотри **совет №5.**

На данный момент карбапенемов существует только два: Тиенам и Меронем. Первый дешевле, однако, у отдельных больных при его назначении существует опасность развития судорожных реакций. Кроме того, за годы использования Тиенама в России начали появляться грамотрицательные штаммы, нечувствительные к нему (грамположительные энтерококки и оксациллинрезистентные стафилококки были устойчивы с самого начала к обоим карбапенемам). Меронем более дорогой антибиотик, однако для него риск развития судорожных состояний сведен к минимуму. Это осо-

\* Цитируем аннотацию к цефепиму: «Как и в случае других антибиотиков, применение препарата Максимин может приводить к колонизации нечувствительной микрофлорой. При развитии суперинфекций во время лечения необходимо принятие соответствующих мер».



бенно важно при лечении тех больных, которым необходимо назначать максимальные суточные дозы карбапенемов. Также имеются отдельные сообщения о том, что некоторые штаммы синегнойной палочки, против которых Тиенам неэффективен, сохраняют *in vitro* чувствительность к Меронему. Опыт клинического использования Меронема в случае резистентности к Тиенаму известен в единичных случаях и не подвергался анализу.

### Аминогликозиды

Лет пять назад один из авторов держал в руках документ о долгосрочных тенденциях в антибиотикотерапии. Согласно прогнозу использование аминогликозидов должно было стремительно сокращаться. Частично ожидания оправдываются. Сегодня в качестве монотерапии аминогликозиды могут успешно применяться только в урологической клинике. К сожалению, в ряде мест сохраняется безуспешная практика лечения гентамицином бронхолегочной патологии. Критерием безуспешности является то, что средний срок лечения пневмонии гентамицином превышает 20 дней вместо традиционных 16 — 17 суток на «ампициллине-с-гентамицином».

Эти цифры авторы наблюдали и в том стационаре, где они развернули компьютерную базу данных по мониторингу эффективности антибиотикотерапии. и во многих других больницах. А при анализе историй болезней выявляется, что в ходе лечения врач вынужден отказываться

от монотерапии гентамицином: происходит либо замена антибиотика, либо что-то добавляется. То есть лечение затягивается свыше 20 суток не потому что гентамицин недостаточно эффективен и поэтому медленно лечит. При монотерапии бронхолегочной патологии он полностью неэффективен,



### Пробелы в спектре действия антибиотиков.

На фоне лечения любым антибиотиком существует вероятность суперинфекций. Последние развиваются за счет тех микроорганизмов, которые не входят в спектр активности данного антибиотика. Чем тяжелее больной, тем у него выше риск развития суперинфекций. Этиология последней зависит от «стартового» антибиотика. Так, например, известно, что после лечения цефалоспорины 1-го поколения суперинфекции могут быть вызваны клебсиеллой. Если же в качестве старта используются карбапенемы, то у этого же больного в случае развития суперинфекции последняя будет вызвана метициллинрезистентными стафилококками и грибами.

и вообще не лечит. Больной выздоравливает сам, либо помогают те препараты, которые вводятся вместе с гентамицином

Но аминогликозиды из стационаров не уходят и, может быть, никогда не уйдут. По одной причине — они являются практически единственной группой препаратов, обладающих синергизмом с р-лактамами.

Считается, что 2 антибиотика обладают синергизмом в отношении конкретного патогена, если минимальные подавляющие концентрации (МПК) каждого из них при совместном использовании снижаются не менее чем в 4 раза. Например, МПК цефтазида против синегнойной палочки было 16 мкг/мл, а тобрамицина — 8 мкг/мл. Оба значения выходят за пределы терапевтических концентраций для некоторых тканей организма. При совместном использовании двух антибиотиков МПК цефтазида стало 4 мкг/мл, а тобрамицина — 1 мкг/мл (снижение МПК больше, чем в 4 раза). Это уже позволяет лечить инфекции большинства локализаций.

Самый известный пример практического использования синергизма — назначение одновременно ампициллина и гентамицина. В данном случае за счет этого явления в широкой практике сохраняются дешевые антибиотики, которые по отдельности мало эффективны. Врачи вынуждены уповать на синергизм также при устойчивости возбудителей к препаратам резерва. Грамотрицательная микрофлора, например, клебсиеллы бывает резистентна одновременно к цефтазидиму, ципрофлоксацину, карбапенему и амикацину, грамположительные энтерококки в клиниках США могут быть резистентны к ванкомицину. В таких ситуациях одна из немногих оставшихся мер — добавление аминогликозидов к ванкомицину, к цефтазидиму или к карбапенему.

К сожалению, синергизм — понятие вероятностное. Да, цефамандол и гентамицин обладают синергизмом в среднем в отношении около 70 % штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Правда, на практике врач не знает в какую группу — 70 % с синергизмом или 30 % без него — попадает конкретный микроб от конкретного больного. Это связано с тем, что определение синергизма — крайне трудоемкая методика, ее не используют в повседневной микробиологической диагностике. Поэтому снижать дозы антибиотиков, рассчитывая на синергизм, нельзя.

Для антибиотиков группы аминогликозидов характерны некоторые общие свойства. Во-первых, это касается спектра антимикробной активности. Все аминогликозиды необходимо рассматривать как средства для лечения грамотрицательной инфекции. Все они не активны против анаэробов. Все обладают невысокой активностью против энтерококков и стрептококков в том числе пневмококков (это и является одной из причин малой эффективности монотерапии гентамицином в пульмонологии; другая — низкие концентрации в бронхолегочном секрете\*.

Кстати, указанные особенности спектра аминогликозидов позволяют использовать их для коррекции дисбиозов кишечника. При приеме *per os* аминогликозиды могут уничтожить патогенные грамотрицательные бактерии в просвете кишечника. При этом они не затронут нормальных обитателей этой экосистемы — энтерококков и анаэробов. Кроме того, аминогликозиды



ды не всасываются из кишечника, а следовательно, если и не помогут, то и не навредят. Не помочь они могут потому, что патогены, даже чувствительные к антибиотику, имеют тенденцию выживать под слизистой или в мезентериальных лимфоузлах. Когда же курс лечения заканчивается, они вновь колонизируют просвет кишечника.

Вторая общая черта аминогликозидов — побочные эффекты. Тобрамицин и нетилмицин несколько меньше, чем гентамицин или амикацин вызывают нарушения слуха или функции почек. Однако ни один из них полностью не лишен ото- и нефротоксичности. Еще один момент осложняет использование аминогликозидов. Они усиливают миорелаксирующее действие общих анестетиков и курареподобных средств. Поэтому данные антибиотики затруднительно широко использовать для периперационной профилактики инфекций. Хотя, по мнению ведущих специалистов, при необходимости на их фоне наркоз проводить можно поскольку современные технологии анестезии позволяют обойти потенциальные проблемы.

Базовым аминогликозидом уже более 20 лет является гентамицин. Он дешев, и по сравнению со стрептомицином и канамицином более активен и/или вызывает меньше побочных явлений. Стрептомицин вынужденно остается в арсенале фтизиатров, потому что обладает высокой активностью против микобактерий туберкулеза. Слово «вынужденно» употреблено потому, что стрептомицин и канамицин являются одной из основных причин глухоты в нашей стране. Тобрамицин (Небцин, Бруламицин) и нетилмицин (Нетромицин) превосходят гентамицин по безопасности. Амикацин (Амикин) в России является одним из наиболее активных антибиотиков против грамотрицательной микрофлоры. Его можно рассматривать как препарат резерва наряду с карбапенемами, ципрофлоксацином, цефтазидимом и цефепимом. Тобрамицин во многих странах также относят к антисинегнойному резерву, однако, в России он уступает амикацину. Для всех других возбудителей, кроме синегнойной палочки, существует полная перекрестная резистентность между тобрамицином и гентамицином. Также существуют отдельные сообщения об антисинегнойной активности нетилмицина.

Однако в большом числе зарубежных работ приводятся данные о том, что он существенно опережает тобрамицин и тем более амикацин по распространенности устойчивых штаммов среди *P. aeruginosa*.

В международной литературе достаточно широко обсуждается возможность однократного введения всей суточной дозы аминогликозида. В большинстве публикаций сообщается о большей безопасности подобного режима терапии по сравнению с традиционным. Иногда также приводят данные о большей эффективности лечения. Создание высокого Уровня антибиотика в крови позволяет, по крайней мере теоретически, хотя бы частично нивелировать такой недостаток аминогликозидов, как их низкие тканевые концентрации. Понятно также, что экономятся шприцы и труд медсестры.



## Фторхинолоны

Хинолоны — это хорошо известные нитроксолин (5-НОК), налидиксовая кислота и ей подобные препараты. Они используются преимущественно в урологии. Когда в молекулу хинолона вводят атом(ы) фтора, получается мощное антибактериальное средство. Фторхинолонов много, и для каждого можно указать особенности в фармакокинетике и спектре антимикробной активности [9]. Однако для практического использования целесообразно допустить наличие общих свойств у всей группы. Микробиологические показания к применению фторхинолонов можно оценить следующим образом. Они активны против грамотрицательных патогенов, включая неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойную палочку). И малоактивны против анаэробов, стрептококков (включая *Streptococcus pneumoniae*) и энтерококков. То есть их антимикробный спектр напоминает спектр аминогликозидов. Но, в отличие от аминогликозидов, они не обладают синергизмом с р-лактамами антибиотиками. Зато не вызывают ототоксических и нефротоксических явлений. И еще одно серьезное отличие от аминогликозидов: хорошей чувствительностью ко фторхинолонам обладают стафилококки\*.

Другая привлекательная особенность фторхинолонов — они эффективны в отношении внутриклеточных возбудителей. В том числе против микобактерий туберкулеза, которые не обсуждаются в этой книге.

Когда появились первые фторхинолоны, существовали оптимистичные прогнозы, что резистентность к этим препаратам развиваться не будет. Резистентность, естественно, появилась, причем она оказалась перекрестной внутри группы. Поэтому и ранее, и в дальнейшем, в этой книге из всех фторхинолонов фигурирует наиболее активный — цiproфлоксацин (Ципробай, Ципролет, Цифран и так далее, в России зарегистрировано несколько десятков его торговых названий). Если же он не работает, другие подобные средства назначать нет смысла. Фторхинолоны могут не обладать (а могут обладать) перекрестной резистентностью с антибиотиками из других групп. Поэтому цiproфлоксацин бывает эффективным после безуспешного лечения цефтазидимом, карбапенемами или амикацином. А иногда бывает неэффективным.

Подобная непредсказуемость обуславливает принципиальную позицию авторов: фторхинолоны должны применяться, если среди всех антибиотиков именно они способны помочь пациенту. При массовом использовании к ним развивается резистентность, и некоторые больные теряют единственный шанс на спасение.

К сожалению, сейчас, по крайней мере в Москве, существует тенденция использовать дешевые варианты цiproфлоксацина (типа Ципролета, Цифрана и тому подобное) для амбулаторного лечения бронхолегочной патологии. Во-первых, выше указывалось, что эти средства мало активны против *Streptococcus pneumoniae*. В результате потом терапевты московских стационаров вынуждены лечить пациентов с пневмонией после безуспешного назначения цiproфлоксацина участковым врачом. Во-вторых, в Москве

\* Это свойство фторхинолонов нашло применение в алгоритме лечения остеомиелитов.



существует риск потери терапевтической эффективности для целой группы мощных противомикробных средств резерва. Фторхинолоны нужно оставить для реанимационных больных. Ведь в качестве антибиотиков участкового терапевта можно использовать и макролиды, и цефалексин, и пероральные цефалоспорины второй генерации, и ко-амоксциллин (Аугментин, Амоксиклав, Клавоцин). Выбор более чем достаточный.

В настоящее время появились фторхинолоны с хорошей активностью против стрептококков, включая *S. pneumoniae* (грепафлоксацин — Раксар, спарфлоксацин). Однако все фторхинолоны обладают перекрестной резистентностью. Поэтому позиция авторов остается неизменной: фторхинолоны следует использовать лишь при неэффективности других антибиотиков. А инфекцию, вызванную стрептококками, можно вылечить даже бензилпенициллином.

### Гликопептиды

Это семейство антибиотиков очень долго имело единственного представителя и называлось по его имени: группа ванкомицина. Его обнаружили в 1952 году в образцах почвы острова Борнео (современное название — Калимантан). Первые сообщения о введении ванкомицина людям относятся к 1956 году. В то время эйфория от внедрения в медицинскую практику пенициллина уже прошла. Больные были беззащитными перед пенициллинустойчивыми стафилококками. Ванкомицин позволял справляться с подобной инфекцией ценой множества побочных эффектов.

В шестидесятые-семидесятые годы интерес к гликопептиду прошел, потому что появились оксациллин и цефалоспорины первой генерации. Они имели высокую активность против пенициллинрезистентных стафилококков и хорошую безопасность. Однако, как говорит одна известная профессор-микробиолог: «Микробы, они умнее людей». В главе 1 уже обсуждалось, что в конце XX века свыше 20 % *S. aureus* и около 50 % коагулазоотрицательных стафилококков являются оксациллинрезистентными. Это синоним полирезистентности. И последнее средство, остающееся у врача для борьбы с грамположительной инфекцией, — гликопептидные антибиотики.

В России (тогда еще СССР) ванкомицин был зарегистрирован лишь в 1992 году. Потому что со времени пятидесятих годов в группе гликопептидов появились и другие препараты, включая отечественный ристомоцин. Правда, последний в настоящее время снят с производства из-за выраженности серьезных побочных эффектов. Сам ванкомицин тоже традиционно считается для больного «тяжелым» антибиотиком. Но фирмы-производители последовательно совершенствовали его очистку. Если исходная лекарственная форма пятидесятих годов была черного цвета, то с внедрением ионообменной хроматографической очистки содержимое флаконов стало коричневым. Некоторые компании применяют жидкостную хроматографию под высоким давлением. В этом случае примесей не более 8 % и конечная субстанция получается белая. С 1997 года в странах Европейского сообщества к применению разрешены только препараты, содержащие не менее 92 % активного веществ. Подобные требования обусловлены тем, что чистота ванкомицина прямо связана с безопасностью его использования.



К гликопептидным антибиотикам чувствительны только грамположительные возбудители. Зато практически все, включая энтерококки и оксациллинрезистентные стафилококки. Подобная микрофлора чаще всего представляет собой суперинфекцию после неудачного лечения цефалоспоридами третьей генерации или карбапенемами. Назначение в такой ситуации гликопептидов позволяет спасти больных при сепсисе, деструктивных пневмониях, в случае полимерассоциированных инфекций и при бактериальных эндокардитах. Еще одна область применения — псевдомембранозный колит (см. главу 1, *Анаэробы*).

Из гликопептидных антибиотиков в России на данный момент доступен только ванкомицин. Второй — тейкопланин — проходит в стране процесс регистрации. Он несколько безопаснее, чем низкоочищенные лекарственные формы ванкомицина, и его удобнее вводить. Тейкопланин *in vitro* имеет большую активность против энтерококков, чем ванкомицин. Возможно, это имеет значение для стран, в которых уже появились ванкомицинрезистентные энтерококки (см. главу 1, *Энтерококки*).

Тейкопланин несколько уступает ванкомицину в отношении коагулаза отрицательных стафилококков. Среди которых оксалиллинрезистентные штаммы достигают 50 % и которые являются основным этиологическим фактором полимерассоциированных инфекций. Одними из первых тейкопланин начали использовать французские врачи. Французские микробиологи/гаги, соответственно, также одними из первых сообщили о появлении в стационарах резистентных к нему стафилококков. К сожалению, дело не ограничивается устойчивостью *in vitro*. Имеются клинические публикации о том, что в некоторых случаях, чтобы спасти больного, приходилось заменять тейкопланин на ванкомицин. В общем, до настоящего времени тейкопланин пока не стал стандартным антибиотиком для лечения резистентной грамположительной инфекции. Возможно, это также обусловлено большей, чем у ванкомицина, стоимостью.

## Рифампицин

Рифампицин — эффективный противотуберкулезный антибиотик. Хотя, исходя из спектра противомикробной активности, его можно было бы также использовать как антистафилококковый препарат. Но ведь инфекцию, вызванную оксациллинчувствительными штаммами, можно вылечить и самим оксациллином, и цефазолином. А если патогенами являются полирезистентные стафилококки, рифампицин не замена ванкомицину. Потому что такие микроорганизмы чувствительны к ванкомицину в 100 % случаев, а к рифампицину примерно в 50 %.

И еще одно очень серьезное обстоятельство, из-за которого рифампицин не включен в алгоритмы антибиотикотерапии процессов нетуберкулезной этиологии. При его назначении очень быстро вырабатывается устойчивость патогенов, даже в ходе лечения у конкретного пациента. Это может препятствовать использованию рифампицина фтизиатрами. Тем более что все большее распространение получают полирезистентные штаммы микобактерий.



## Макролиды

Спектр антимикробной активности макролидов в основном грамположительный — стрептококки и обычные, оксациллинчувствительные, стафилококки. Это справедливо для эритромицина, Сумамеда (азитромицин, который не макролид, а азалид, но микробы научную литературу не читают), Рулида (рокситромицин), Клацида (klarитромицин), Динабака (диритромицин). Макропена (мидекамицин) и Ровамицина (спирамицин). Одно исключение — азитромицин единственный макролидный препарат, который достаточно активен против грамотрицательной гемофильной палочки. Данная особенность существенна, поскольку *Haemophilus* входит в число трех наиболее частых возбудителей бронхитов и «домашних; пневмоний. Клинически важно то, что макролиды также используются против внутриклеточных возбудителей: микоплазм, хламидий, легионелл. Естественно, не все макролиды одинаково и не против всех внутриклеточных патогенов. Однако из-за сложностей диагностики врач не имеет возможности учесть подобные нюансы (см. главу 1, *Внутриклеточные возбудители*).

Подобный антимикробный спектр позволяет использовать макролиды для лечения тонзиллитов и острых бронхитов. При хронических заболеваниях дыхательной системы (такие большие нередко попадают в стационары) грамотрицательные возбудители встречаются чаще. Соответственно, здесь эти антибиотики в качестве эмпирической терапии бывают неэффективны. Макролиды также используются при лечении урогенитальных заболеваний, вызванных хламидиями и гонококками. Азитромицин и кларитромицин входят в схемы терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки для эрадикации *Helicobacter pylori*.

«Новые» макролиды отличаются от традиционных, во-первых, меньшим числом расстройств со стороны ЖКТ. (Кстати, спирамицин к «новым» не относится, первые публикации о его введении больным датируются пятидесятыми годами, поскольку сделан в шестидесятые годы; его основное отличие от других макролидов — не 14, а 16 циклических структур в молекуле.) Их метаболиты не стимулируют мотилиновые рецепторы кишечника, которые повышают тонус и усиливают перистальтику ЖКТ. Во-вторых, в отличие от эритромицина, мидекамицина и спирамицина, «новые» макролиды не требуется принимать 3 — 4 раза в день.

Рокситромицин и кларитромицин принимаются дважды в сутки, а Диритромицин и азитромицин принимаются вообще 1 раз в день. Последний интересен еще и тем, что его терапевтические концентрации сохраняются в тканях, в частности, дыхательных путей, до семи суток после прекращения приема. Если пациенты вынуждены болеть «на ногах», они забывают про регулярный прием лекарств. На терапевтическую эффективность азитромицина это влияет мало. Длительное сохранение антибиотика в тканях позволяет принимать его короткими курсами, в 3 дня.



## Линкомицин, клиндамицин

Эти антибиотики относятся к группе линкозамидов. Когда они внедрялись в клиническую практику несколько десятилетий назад, их достоинством было хорошее проникновение в костную ткань. Однако сегодня многие антибиотики (фторхинолоны, цефалоспорины, фузидиевая кислота) накапливаются в кости не хуже, а то и лучше. В качестве особенностей противомикробного спектра клиндамицина (Далацина) указывают стафилококки и анаэробы. Но по антистафилококковой активности в современных условиях линкозамиды проигрывают даже оксациллину (см. главу 2, *Проблемы интерпретации*), не говоря про ванкомицин.

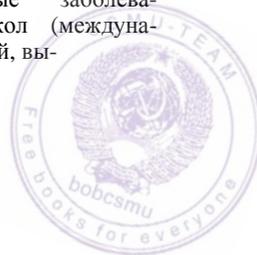
Что касается выраженного влияния на анаэробы, на практике это обобщается устранением нормальной микрофлоры кишечника. И, соответственно, частыми дисбиозами, вплоть до псевдомембранозного колита. Альтернативный препарат — метронидазол. Он обладает высокой эффективностью против анаэробов, особенно бактериодов. Его безопасность в отношении ЖКТ намного выше, чем у линкозамидов. Вероятно, клиндамицин можно использовать при медиастинитах или в челюстно-лицевой хирургии при инфекции, вызванной *B. fragilis*. Однако и при этой патологии существуют другие мощные схемы лечения, включающие р-лактамы (те же цефалоспорины второй-третьей генерации или карбапенемы) и метронидазол. Получается, что сегодня значение линкозамидов в лечении инфекционно-воспалительных процессов невелико.

## Тетрациклины

Тетрациклины в больницах используются сейчас, как правило, лишь для лечения урогенитальной патологии, вызванной внутриклеточными патогенами. Это в основном диктуется спектром их антимикробной активности. С одной стороны, препараты эффективны против внутриклеточных возбудителей, а с другой — к тетрациклинам устойчиво свыше 50 % обычных микробов. (Кстати, в США резистентность респираторных патогенов к тетрациклинам существенно меньше, чем в нашей стране; вытекающие из этого различия обсуждаются в главе 12.) Значительные побочные эффекты также ограничивают использование данных препаратов. Наиболее известны в клинической практике тетрациклин, доксициклин (Вибрамицин), метациклин. Все эти антибиотики обладают перекрестной резистентностью. Они отличаются режимом дозирования. Доксициклин назначается 1 — 2 раза в сутки, метациклин и тетрациклин 3 — 4 раза. Кроме того, для доксициклина описана интересная особенность: по некоторым данным, он не влияет на уровень колонизационной резистентности кишечника, поскольку не угнетает в нем нормальную анаэробную микрофлору.

## Левомецетин

Левомецетин лучше оставить для лечения тифа, дизентерии или туляремии. Это связано с его токсичностью и высоким уровнем резистентности среди патогенов, вызывающих инфекционно-воспалительные заболевания в обычной клинической практике. Правда, хлорамфеникол (международное название) входит в одну из комбинаций при лечении инфекций, вы-



званных ванкомицинрезистентными энтерококками. В США он иногда также упоминается в связи с абдоминальной хирургией. Левомецетин также остается препаратом резерва при менингококковых менингитах. Однако мы не знаем ситуаций, когда его нельзя было бы заменить более эффективными, безопасными и экономичными препаратами.

### **Ко-тримоксазол**

Согласно некоторым статистическим исследованиям, Бисептол (Септрин) является наиболее частым противомикробным средством в домашних аптечках. Если принять во внимание, что основная патология, по поводу которой принимаются антибиотики в амбулаторных условиях, — инфекции дыхательных путей, то подобная популярность препарата внушает страх. Потому что к нему регистрируется колоссальная резистентность пневмококков и гемофильных палочек по всему земному шару. Сравнительные цифры могут выглядеть примерно так. К бензилпенициллину, который свыше 55 лет на рынке, устойчивы около 5 % штаммов пневмококков, а к ко-тримоксазолу — более 40 %\*. Ясно, что для эмпирического лечения болезней дыхательных путей средство с подобным уровнем резистентности использоваться не может.

Тем не менее, у ко-тримоксазола обнаружили новые, очень специфические показания к применению. Во-первых, его включают в комплексную терапию больных со СПИДом для профилактики и лечения пневмоцистных пневмоний. Во-вторых, он оказался эффективен в отношении некоторых полирезистентных грамотрицательных бактерий. *Stenothrophomonas maltophilia* чувствительна к ко-тримоксазолу, хотя продуцирует металлозависимые р-лактамазы, которые разрушают все р-лактамные антибиотики, включая карбапенемы и цефалоспорины четвертой генерации, без единого исключения.

### **Сводные данные о микробиологических показаниях к применению антибиотиков**

Они суммированы в табл. 3. Специально обращаем внимание читателей, что это не спектр антимикробной активности препаратов. Так, хотя ванкомицин и Меронем активны в отношении пневмококков, однако они не указаны как средства для лечения инфекций, вызванных этим возбудителем. Потому что первый лучше использовать против резистентных стафилококков и энтерококков, а второй — против резистентной грамотрицательной микрофлоры. Некоторые антибиотики в табл. 3 не включены. Основания для того, почему авторы избегают применять некоторые препараты, обсуждались выше, применительно к каждому лекарству, и будут встречаться в дальнейшем.

\* К сожалению, подобных отечественных исследований практически нет. Единственные опубликованные данные, которые мы видели, исходят из больницы администрации Президента РФ. и в этом учреждении уровень резистентности к ко-тримоксазолу даже выше, чем за рубежом.



Таблица 3

## Микробиологические показания к применению антибиотиков

Антибактериальные препараты	Грамположительные возбудители					Грамотрицательные возбудители				Внутриклеточные возбудители	
	стрептококки (пневмококки)	стафилококки		энтерококки	гемофильная палочка	Клебсиелла		Семейство энтеробактерий			НГОБ
		оксациллинчувствительные штаммы	оксациллинрезистентные штаммы			«домашняя»	«госпитальная»	«домашние»	«госпитальные»		
Бензилпенициллин	+										
Ампициллин, амоксициллин в сочетании с ингибиторами р-лашмаз	+			+	+			+	±		
Оксациллин		+									
Цефалоспорины 1-ой генерации	+	+			±						
Цефалоспорины 2-ой генерации	+	+			+			+	±		
Цефалоспорины 3-ей генерации (кроме цефтазидима)						+	+	+	+		
Цефтазидим										+	
Гентамицин, нетилмицин					+	+		+			
Тобрамицин										±	
Амикацин							+		+	+	
Карбапенемы							+		+	+	
Ципрофлоксацин*							+		+	+	
Ванкомицин			+	+							
Макролиды	+	+			±					+	
Тетрациклины	±				+					+	

## Глава 6

## Нежелательные явления при использовании антибиотиков

Дано: размер микроба и размер больного.  
Вопрос: в кого первым попадет антибиотиком врач?

*Занимательная антибиотика. Урок № над-  
цать: «Нежелательные явления»*

Полностью безопасных лекарств не бывает. Даже от физраствора бывает плохо, если его вводить много больному с отеком легких. То же относит-

\* Специальный случай рассматривается в главе 16 *Остеомиелиты*.



ся ко всем антибиотикам. В данной главе мы попытаемся суммировать и дополнить рассеянные по тексту упоминания о типичных проблемах после приема наиболее распространенных противомикробных средств. Аллергические реакции или кратковременные отклонения почечных показателей или печеночных ферментов, как правило, встречаются при приеме любого лекарства. Поэтому они больше упоминаться не будут.

Но есть один важный момент, специфичный для антибиотиков. Для них характерны нежелательные явления, которые неотделимы от лечебного действия. Это нарушения микроэкологии человека. То, что называется дисбактериозом, дисбиозом, суперинфекцией. Ведь не существует полностью селективных препаратов. Так, бензилпенициллин влияет практически только на стрептококки. Однако, если лечить им ангину, вызванную гемолитическими стрептококками,

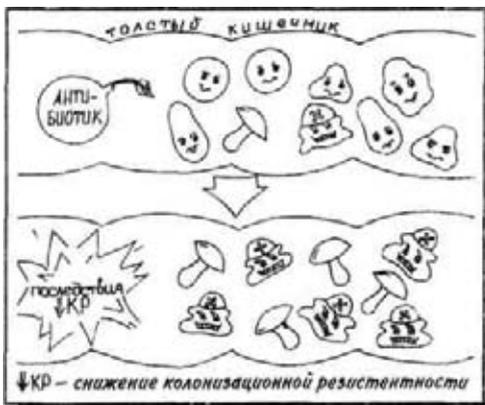
будут уничтожаться и другие микробы этой группы, составляющие нормальную микрофлору зева.

Что уж тогда говорить про антибиотики более широкого спектра. Все зависит от того, насколько часто возникает дисбиоз. Расстройства ЖКТ при аккуратной регистрации на фоне использования цефалоспоринов первой и второй генерации или новых макролидов возникают примерно в 5 % случаев. А для ампициллина (амоксциллина) и ко-амоксциллина приводят цифру, превышающую 20 %. Поэтому первые препараты условно считаются безопасными, вторые — нет. Хотя конкретному больному все равно, что вызвало понос — цефалоспорины или ампициллин\*.

### β-лактамы

Они традиционно считаются одной из наиболее безопасных групп антибиотиков.

\* Кстати, клиническим проявлением дисбиоза не всегда является жидкий стул. Бывает наоборот — если в результате антибиотикотерапии сдвиги в микроэкологии привели к доминированию стафилококков или гемолизирующих энтеробактерий, то пациент пожалуется на запоры. Отдельной проблемой является формирование на слизистых резервуара резистентных к антибиотикам микроорганизмов, который не проявляется клинически.



### Колонизационная резистентность и антибиотики

При лечении некоторыми антибиотиками (например, ампициллином, линкомицином, карбапенемами) одновременно с элиминацией чувствительных бактерий происходит снижение колонизационной резистентности. Вследствие этого освободившиеся экологические ниши на слизистых оболочках больных могут заселяться «проблемными» полирезистентными бактериями и/или грибами. Снижение колонизационной резистентности повышает риск суперинфекций.



Потому что у человека нет той клеточной стенки, синтез которой они ингибируют микробов. Тем не менее, в клинической практике при назначении этих препаратов приходится встречаться с реальными нежелательными явлениями.

Для ампициллина и амоксициллина (и их комбинаций с клавулановой кислотой или другими ингибиторами р-лактамаз), особенно при приеме per os, характерны выраженные расстройства ЖКТ. Причиной считается высокая активность против энтерококков и анаэробов, то есть нормальной микрофлоры кишечника.

Цефалоспорины первой и второй генерации в целом высоко безопасные средства. Хотя в аннотации одного из них, цефамандола, указано такое нежелательное явление, как угнетение синтеза витамина К. Поэтому этот антибиотик (как и цефоперазон) может вызывать повышенную кровоточивость у резко ослабленных и кахектичных больных. Правда, и Дардум, и Мандол уже несколько лет продаются в России на миллионы долларов, и авторам неизвестно ни одного, даже устного упоминания о возникновении такой проблемы.

Безопасность собственно молекул цефалоспоринов третьей и четвертой генерации, как и карбапенемов, также достаточно велика. Основные проблемы при их применении обусловлены селективным подавлением грамотрицательных возбудителей. В результате достаточно часто возникает суперинфекция грамположительными патогенами (см. главу 5, *Карбапенемы*). Кроме того, бывает суперинфекция неферментирующими грамотрицательными бактериями (например, синегнойная палочка), если они не входили в спектр антимикробной активности антибиотиков. Последнее справедливо для цефотаксима, цефтриаксона, цефоперазона. Нельзя забывать и о потенциальной грибковой суперинфекции.

## **Аминогликозиды**

Побочные эффекты аминогликозидов хорошо известны. Это нефротоксичность и нейротоксичность. Последняя включает поражения слуха, вестибулярного аппарата и потенцирование миорелаксирующего действия анестезии. Реально оценить частоту токсических нарушений в клинике не представляется возможным. Все зависит от дизайна исследования, попросту, от того, что и как регистрируют. В одной публикации сообщают, что нефротоксическое действие гентамицина проявляется в 8 % случаев, а тобрамицина — в 4 %. В другой статье указывают 20 % для гентамицина и 10 % для тобрамицина. По амикацину данные также очень противоречивы. Условно можно принять, что наиболее безопасными являются нетилимицин и тобрамицин, гентамицин и амикацин примерно равны, а стрептомицин и канамицин лучше вообще не использовать вне специализированных фтизиатрических учреждений.

В зарубежных клиниках для повышения безопасности применения аминогликозидов (и некоторых других лекарств) проводят мониторинг их концентрации в крови. В России, по понятным экономическим обстоятельствам, этого не делается. Но существуют и дешевые способы умень-



шить риск токсического действия:

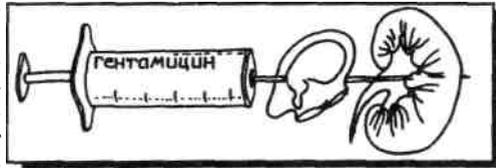
- однократное введение суточной дозы, согласно некоторым международным публикациям, позволяет отказаться от мониторинга без потери безопасности;

- другая возможность — попытаться не назначать аминогликозиды более 7 дней;

- и третья — избегать их сочетания с некоторыми препаратами, в частности с рядом диуретиков (дихлотиазид, этакриновая кислота) и ванкомицином.

Расхожее утверждение — высокая нефротоксичность

при сочетании аминогликозидов и цефалоспоринов. Это было продемонстрировано для цефалоридина (Цепорина), который давно снят с производства. С тех пор во множестве исследований с другими цефалоспоридами доказано, что токсичность комбинации не превышает таковую для аминогликозида отдельно. На практике эти 2 группы антибиотиков широко используются вместе. Часто при лечении тяжелых больных у врача попросту нет другого выбора, а у больного — способа выжить (см. главу 5, *Аминогликозиды*).



### *Аминогликозиды*

*Аминогликозиды — очень хорошие антибиотики, когда они нужны. Основное показание — лечение грамотрицательных инфекций у госпитализированных больных. Использование гентамицина не по показаниям, например, в амбулаторных условиях при инфекциях дыхательных путей — далеко не безобидное занятие с потенциальным развитием ото- и нефротоксических эффектов у пациентов.*

## **Фторхинолоны**

Типичным побочным эффектом этих препаратов является фотодерматит. Представим себе: больной с синегнойным сепсисом пошел загорать, и у него развился зуд. Ах, у больного нет сепсиса? А зачем тогда назначать фторхинолон? Бронхит лечите макролидом или р-лактамом (см. главу 5, Фторхинолоны).

Другое нежелательное явление при использовании данных средств - нарушение формирования скелета. Это было показано у ряда млекопитающих, и последнее, на ком остановились исследователи - молодые собаки. На детях эксперименты, естественно, уже не ставили. Поэтому у людей артротоксичность не доказана. На этом основании иногда раздаются призывы к использованию фторхинолонов в педиатрии. Наша позиция следующая. Собственному ребенку мы фторхинолон назначать не будем. Пока есть альтернативные антибиотики. К сожалению, иногда у реанимационных больных патогены сохраняют чувствительность только к ципрофлоксацину. Иной возможности спасти жизнь не остается. При этом надо понимать, что единичный случай использования таких препаратов в детской реанимации никак не доказывает безопасность их массового применения.



## Ванкомицин

За ванкомицином традиционно числится 3 группы нежелательных явлений. Это сосудистые реакции, нефротоксичность и ототоксичность. При исследовании лекарства выяснилось, что оно состоит из двух фракций: ванкомицина А и ванкомицина В, Вторая из них есть собственно антибиотик, первая — вызывает побочные эффекты. С этим и связано требование Фармакопей стран Европейского сообщества по составу фракций: ванкомицина В должно быть не менее 92 % (см. главу 5, Гликопептиды).

Для современных высокоочищенных форм ванкомицина ото- и нефротоксичность трактуется не столь однозначно. Накопились данные, что большинство нежелательных явлений регистрируется у больных с уже имеющимися нарушениями функций слуха и почек. Либо при совместном назначении препаратов, отрицательно влияющих на указанные органы.

Одна из наиболее «тяжелых» комбинаций — ванкомицин с аминогликозидом. Есть публикации, что нефротоксическое действие этого сочетания возникает примерно у 40 % больных. К сожалению, в случае бактериального эндокардита, вызванного ванкомицинрезистентными энтерококками, у врачей практически нет иного выбора. Вне опасных комбинаций нефротоксичность высокоочищенных форм антибиотика определить сложно. В качестве иллюстрации укажем работу [10], в которой выявился парадоксальный факт. Показатели функции почек в ходе лечения ванкомицином улучшаются. Если задуматься, то иначе и быть не может: в результате эффективной терапии происходит восстановление тканей после органотоксического действия бактериальных продуктов.

От сосудистых реакций ванкомицина полностью избавиться не удастся. Хотя в результате хорошей очистки препарата их частота снижается примерно с 20 до 5 %. Одно из объяснений этих осложнений: под влиянием фракции А происходит выброс гистамина. Не следует путать это с аллергией, антитела здесь не вырабатываются. Для уменьшения риска достаточно вводить антибиотик (желательно высокоочищенную форму) медленно, согласно инструкции — то есть в течение не менее одного часа в максимально разведенном виде. Считается, что тогда гистамин, попавший в кровеносное русло, успеет разрушиться. Более того, иногда продолжают терапию ванкомицином даже в случае развития сосудистых реакций. Под прикрытием антигистаминных средств курс лечения доводят до конца.

## Макролиды

Особенностью классического эритромицина является то, что он вызывает расстройства ЖКТ. Некоторые дотошные исследователи иногда приводят цифру, превышающую 20 %. Однако это не дисбиоз, который столь характерен для ампициллина или амоксициллина с клавулановой кислотой. Дело в том, что метаболиты эритромицина стимулируют мотилиновые рецепторы, повышающие тонус и моторику ЖКТ. В результате на фоне достаточно интактной микрофлоры может развиваться понос. Также известны случаи, когда из-за спазмов имитация «острого живота» была настолько полной, что хирурги шли на операцию. Для новых макролидов (Сумамед, Рулид) частота нарушений ЖКТ находится в пределах 5 %. Это связано с тем,



что их метаболиты отличаются от метаболитов эритромицина. В целом современные макролиды являются одной из наиболее безопасных групп антибиотиков.

## Глава 7

### **Принципы рациональной антибиотикотерапии**

Микроб жил, микроб жив, микроб будет жить!

*Кузьма Прутков, микробиолог. Из призывов к 55 й годовщине бензилпеницилина*

#### **Классические принципы рациональной антибиотикотерапии**

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

Крупозную пневмонию можно лечить бензилпенициллином. В соответствии с принципами рациональной антибиотикотерапии. Если крупозную пневмонию лечить Меронемом, то принципами тоже никто не поступится. Ведь *S. pneumoniae* входит в спектр антимикробной активности обоих лекарств. Резистентности пневмококков к (3-лактамам в России почти нет. И тот, и другой препарат создают достаточные концентрации против этих возбудителей в легочной ткани. Побочные эффекты собственно молекул бензилпенициллина и меропенема невелики. Для лечения данного заболевания ни один, ни другой антибиотик ни с чем комбинировать не надо.

Формально все абсолютно правильно, и, тем не менее, неправильно все. Во-первых, бензилпенициллин активен только против стрептококков. А классическая картина крупозной пневмонии, где с высокой вероятностью патогенами являются пневмококки, сегодня встречается не часто. Поэтому по клиническим признакам нельзя оценить, является ли возбудителем пневмококк, гемофильная палочка или микоплазма. Бактериологический же ответ для мокроты (если есть лаборатория) строго в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 приходит на 4 — 5 сутки\*. В результате врач не знает, кто вызвал заболевание, и назначает лечение наугад. Это — нарушение классического принципа рациональной антибиотикотерапии о назначении препарата в соответствии с чувствительностью возбудителя. И такое происходит практически с каждым вновь поступившим больным. Во-вторых, никто карбапенемы при простой пневмонии назначать не ста-

Иногда утверждают, что пневмококк можно увидеть при микроскопии. Один из авторов — микробиолог, так вот он действительно иногда видит в мазке грамположительные диплококки. Однако это ни о чем не свидетельствует. Часто при дальнейшей идентификации пневмококки не выявляются. Бывает и наоборот — мазке диплококков нет, а при полноценном посеве пневмококки определяются.



нет, потому как дорого. В-третьих, кроме стоимости, с массовым использованием антибиотиков резерва связана проблема селекции резистентной микрофлоры (см. главу 5, *Карбапенемы*). Получается, что на практике традиционные постулаты мало помогают выбрать препарат.

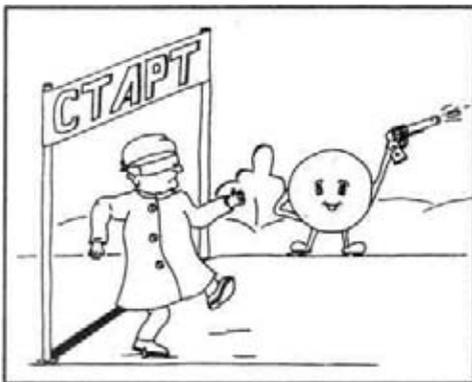
### Цели антибиотикотерапии

Можно попытаться сформулировать цели антибиотикотерапии, исходя из современных реалий. Тогда более отчетливо станет видно, какие дополнительные факторы необходимо учитывать при назначении противомикробных средств.

- *Первая* цель очевидна — вылечить больного.
- Затем, лечить надо так, чтобы денег хватило не на одного пациента, а на всех. То есть *вторая цель* — экономическая эффективность терапии.
- И *третья цель* — сделать так, чтобы будущие пациенты не оказались беззащитными перед инфекцией.

Поэтому в принципы антибиотикотерапии должна быть встроена политика предотвращения устойчивости патогенов к противомикробным средствам. Фармацевтическая индустрия уже отстала и не успевает разрабатывать препараты против ванкомицинрезистентных энтерококков и стафилококков, против карбапенемустойчивых неферментирующих грамотрицательных бактерий.

### Терапевтическая эффективность антибиотикотерапии и оценка вероятного возбудителя



Для того чтобы достичь цели номер один, то есть вылечить больного, надо знать, какого возбудителя следует убить антибиотиком. Тревожно как-то. Ведь только что договорились, что нет возможности оперативно (иногда нет вообще никакой возможности) получить информацию об этиологии инфекционно-воспалительного процесса у конкретного пациента. Поэтому ниже описывается методика оценки вероятного патогена.

В большинстве случаев она проста настолько, насколько необходимо для эмпирического старта (то есть без микробиологически ранней (иногда без какой-либо диагностики) диагностики) антитерапии. В ней возбудители, которые помогут проводить лечение, характеризуются по трем параметрам.

- *Во-первых*, это оценка патогенов как «домашних» или «госпитальных».
- *Во-вторых*, учитываются пробелы в спектре антимикробной активности ранее назначаемых препаратов.
- *В-третьих*, проводится оценка (не обязательно окраска) микробов по Граму.

### **«Домашние» и «госпитальные» возбудители**

Всегда можно предположить, являются ли патогены «госпитальными» или «домашними». Что позволяет предсказать их уровень резистентности. Так, если пациент поступил из дома с пневмонией, то возбудитель, скорее всего, «домашний». Устойчивость если и можно ожидать, то максимум к «антибиотикам участкового терапевта» (ампициллин, ко-тримоксазол, макролиды) - остается только выяснить конкретный «антибиотический анамнез». А если пневмония возникла в отделении интенсивной терапии на 4-е сутки после операции и ИВЛ, то патоген, скорее всего, «госпитальный». Здесь уже могут не работать первая, вторая и третья генерации цефалоспоринов. Какие микробы в брюшной полости при перитоните? При поступлении больного по «скорой помощи» из дома в животе будет нормальная микрофлора кишечника. Просто она вышла за пределы своей обычной эко ниши. При этом сохраняется чувствительность даже к «ампициллину-с-гентамицином». И тем более к комбинации цефалоспорины второй генерации с гентамицином и метронидазолом. Если же больного ведут вторую неделю на агрессивных лапаротомиях с не менее агрессивной антибиотикотерапией, то авторы порекомендуют уже препараты резерва.

### **Пробелы в спектре антимикробной активности**

Следующий параметр, который учитывается при оценке вероятного возбудителя, — влияние предшествующего лечения. Здесь необходимо знать пробелы в спектре антимикробной активности ранее назначенного препарата. Например, больному не стало лучше после назначения Клафрана. Который неактивен против энтерококков, оксациллинрезистентных стафилококков и синегнойной палочки. Сумеете угадать с трех раз, какие именно возбудители могут обуславливать дальнейшее течение процесса? А какие микробы повинны в провале терапии карбапенемами? Подсказка: Тиенам и Меродем малоактивны против энтерококков и не влияют на оксациллинрезистентные стафилококки.

В табл. 4 представлены данные о некоторых закономерностях смены бактериальных патогенов после применения того или иного антибиотика [11]. Такая смена возбудителей бывает следствием нескольких причин. Во-первых, неудачи связаны с тем, что при эмпирической терапии всегда существует вероятность ошибки. Допустим, мы знаем наиболее частых возбудителей при конкретном заболевании и выбираем антибиотик, чтобы их подавить. Однако если встретится нетипичная для данной патологии микрофлора, то лечение окажется безуспешным просто потому, что с ней и не собирались бороться. Вторая категория неудач связана с селекцией Микроорганизмов, устойчивых к используемому антибиотику. Это может быть резистентная субпопуляция исходного возбудителя. Типичный при-



мер — в ходе лечения чувствительные к оксациллину стафилококки смещаются оксациллинрезистентными штаммами. Также бывает суперинфекция микроорганизмами другого вида или даже семейства. Например карбапенем назначался против грамотрицательной микрофлоры, однако затем возникла энтерококковая суперинфекция.

Таблица 4.

**Бактерии, обуславливающие неудачу противомикробной терапии, и/или потенциальные возбудители суперинфекции на фоне антибиотикотерапии**

Предшествующее назначение	Стафилококки		Энтерококки	H. influenza ампициллин-резистентные штаммы	Энтеробактерии (кроме кишечной палочки)	Полирезистентные НГОБ	
	оксациллин-чувствительные штаммы	оксациллин-резистентные штаммы				P. aerug.	другие* <sup>1</sup>
Ампициллин	+	+	††	+	+	+	+
Ко-амоксициллин		+	‡		±	+	+
Оксациллин		+	+	+	+	+	+
Цефазолин		**	+	+	*†	+	†
Гентамицин		+	‡		+	+	
Цефалоспорины 2-ой генерации		+	+		±	+	+
Цефалоспорины 3-ей генерации (кроме цефтазидима)		+	**		±	+	+
Цефтазидим		**	**		±	±	**
Карбапенемы		**	**		±	±	±
Ципрофлоксацин**			**		±	±	±
Ванкомицин				+	+	‡	+

Оценка сделана для больных, находящихся в отделении интенсивной терапии. \*\* При лечении остеомиелитов дана отдельная оценка эффективности ципрофлоксацина в отношении оксациллинрезистентных стафилококков

Усл. обозн.: Вероятность безуспешной терапии, связанная:

± — с устойчивостью отдельных штаммов возбудителей;

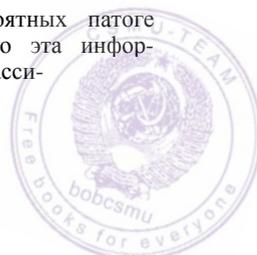
+ — с пробелами в спектре антибиотика;

\*\* — с суперинфекцией.

В табл. 4 указаны как пробелы в спектре противомикробной активности антибиотиков, так и клинически наиболее частые варианты суперинфекции, обусловленные селекцией устойчивых патогенов. Видно, что для каждого антибиотика существует свой типичный вариант смены возбудителей инфекционного процесса.

**Оценка возбудителей по Граму**

Зачем это нужно. Наконец, третий параметр оценки вероятных патогенов - грамположительные они или грамотрицательные. Именно эта информация позволяет начать прицельную терапию. Вспомните одну из класси-



фикаций антибиотиков (глава 4. *Классификация по микробиологическим показаниям к применению*). Оксациллин и цефазолин - против грамположительной микрофлоры (стафилококков), а ванкомицин - против нее же, но оксаиллинрезистентной. Цефалоспорины третьей генерации - против грамотрицательных патогенов. Цефтазидим и карбапенемы — против синегнойной палочки.... Если предполагается смешанная инфекция или же оценка по Граму оказалась неинформативна, можно сразу дать терапию, перекрывающую оба спектра. То ли что-то вроде «ампициллина-с-гентамицином» — в случае «домашних» возбудителей, то ли ванкомицин с цефалоспорином третьей-четвертой генерации — в случае «госпитальных».

Помните про онкологию, туберкулез, грибы, внутриклеточные возбудители, вирусы. Как это сделать. Оценку микробов по Граму, во-первых, можно сделать на основании предположений, базирующихся на накопленных научных данных. Во-вторых, можно действительно окрасить мазок по Граму. В-третьих, пробу клинического материала бактериологи посеют на специальные среды, подрастят возбудителей, и затем скажут, что это *E. coli*, то есть грамотрицательная кишечная палочка, или *S. epidermidis*, то есть грамположительный эпидермальный стафилококк.

Часто можно, не прибегая к исследованию, достаточно точно предположить, каким с точки зрения окраски по Граму является возбудитель. Маститы, флегмоны, панариции, катетерный сепсис, нагноение эндопротезов — грамположительные стафилококки. Деструктивные пневмонии у лиц молодого возраста, ранее не болевших, — то же самое. Безуспешная терапия карбапенемом или цефепимом — назначайте ванкомицин, возбудитель, скорее всего, тоже грамположительный (энтерококк или оксациллинрезистентный стафилококк).

Случаев, когда априори можно говорить о грамотрицательной инфекции, несколько меньше. Жизненно важно не пропустить грамотрицательный бактериальный шок: тахикардия, тахипноэ, гипотония с первыми признаками почечно-печеночной недостаточности, лейкоцитоз (более 12 тыс.), палочкоядерный сдвиг (более 10 %)\*. При цистостомах в урологии и трахеостомах в отделении интенсивной терапии также доминирует грамотрицательная инфекция. Ее необходимо подозревать и при ухудшении состояния и нарастании токсикоза у больных с обширными скальпированными ранами или ожогами. В таких ситуациях речь чаще идет о синегнойной палочке.

\* Все это — эффекты эндотоксина (липополисахарида) грамотрицательных бактерий. Если грамотрицательная бактериемия слишком высока (больше 10<sup>3</sup> бактерий в мл крови), у ослабленного больного в реанимации может развиться вторичный менингит вследствие несостоятельности гематоэнцефалического барьера. Кстати, появились данные о том, что эндотоксин даже в небольших концентрациях способствует нарушению проницаемости слизистых и ведет к транслокации бактерий из просвета кишечника. Может быть, тот же механизм повреждения барьеров ответственен и за развитие вторичного менингита?



Наконец, бывают ситуации, в которых сразу можно предполагать наличие смешанной микрофлоры. Так, при перитоните в брюшной полости будут грамотрицательные энтеробактерии и грамположительные энтерококки. Естественно, вместе с анаэробами.

Бывает, что попытки угадывать бесполезны. Опять рассмотрим деструктивную пневмонию, но уже у лиц старшего возраста в ослабленном состоянии. Например, поступил пожилой алкоголик. Здесь наряду со стафилококками распространены грамотрицательные клебсиеллы. Вернемся к безуспешной терапии цефалоспоридами третьей генерации (Клафоран, Роцефин, Дардум). После их назначения могут остаться или резистентные грамотрицательные бактерии (вроде синегнойной палочки или серрации), или оксациллинрезистентные стафилококки. Кто именно - без исследования сказать невозможно.

Собственно методика окраски мазка по Граму проста, ее осваивают студенты мединститута на третьем курсе. Любая клиническая лаборатория (если ее заставить) должна выдавать экстренный ответ в течение одного - двух часов. Однако такой анализ не панацея. Кровь красить бесполезно, слишком низкая концентрация возбудителей. Даже при использовании специализированных автоматических «кровяных» анализаторов иногда требуется до 4 - 5 дней, пока патогены подрастут, а при классической методике ответ доступен вообще на 10-е сутки. В той же мокроте при «домашней» пневмонии иногда выделяется до 7 возбудителей, как «синеньких», так и «красеньких», большей частью это нормальная микрофлора зева. Пойди разгляди за ними того, кто вызвал заболевание. Поэтому некоторые бактериологические лаборатории сначала делают посев пробы клинического материала в чашки Петри на сутки, и только на следующий день решают, грамположительный или грамотрицательный микроб повинен в развитии болезни. А развернутый ответ получается лишь на 3 - 4 сутки. Иногда дольше.

Что и когда красить по Граму. Остановимся еще на одном вопросе, который внешне выглядит примитивным из-за очевидности ответа: патогенов какой именно локализации окрашиваем (не оцениваем, а именно красим) по Граму? Ну как же, из очага инфекции. Однако на практике все сложнее. У септических больных очаг инфекции часто не удается локализовать. Про мокроту уже сказано — собственно красить мазок либо неэффективно, либо бывает неэффективно. Здесь надо делать посев. Намного проще дело обстоит с раневым отделяемым в гнойной хирургии, но там и без лаборатории все ясно: в подавляющем большинстве случаев — стафилококк. Когда же надо вообще проводить реальное исследование патогенов по Граму?

В основном это требуется при длительной, но неэффективной антибиотикотерапии. Тогда необходимо окрашивать мазки со всех доступных слизистых — зев, прямая кишка. Или, если есть хорошая бактериологическая лаборатория, то выращивать микрофлору по полноценной методике все равно с тех же слизистых. Хотя при этом Вы можете услышать, что совершаете грубую микробиологическую ошибку, поскольку путаете колонизацию с инфицированием. То есть микробы просто живут на слизистых, и вовсе не обязательно вызывают заболевание.

Давайте разбираться. Представим больного, который поступил в реанимацию после двух недель лечения в другой больнице. Состояние тяжелое, вроде бы из-за инфекционного процесса. Что посоветуют микробиологи? Провести идентификацию возбудителя и определить его чувствительность (допустим, в больнице есть хорошая бактериологическая лаборатория)-



А возбудителя чего? Нет пока диагноза. И где этого возбудителя взять? Гемокультура отрицательная. Очаг выявить не удастся. Зато из переводных документов известно, что больной в другом стационаре сначала получал ампициллин с гентамицином, затем Клафоран, потом Роцефин. Зная проблемы в спектре антимикробной активности цефотаксима и цефтриаксона, можно предположить, что если это инфекция, то после указанных антибиотиков выживут либо грамположительные энтерококки и/или оксациллинрезистентные стафилококки, либо полирезистентные грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, серрации, энтеробактер и так далее). Покрасили мазки\*, получили на всех слизистых сплошь грамположительные кокки. Пожалуйста, назначайте ванкомицин. А если в мазках грамотрицательная микрофлора, то цефтазидим с антисинегнойным аминогликозидом. Или карбапенем, ципрофлоксацин, цефепим. А если в мазке микробы двух расцветок или вообще нормальная микрофлора данной экониши, как это бывает в зева? (Хотя на фоне длительной безуспешной терапии цефалоспоридами 3-4 генерации или карбапенемами такое случается не часто.) Ну что же, придется тратиться одновременно и на ванкомицин, и на что-нибудь антисинегнойное. И смириться со своей микробиологической беспомощностью. Главное, чтобы больному реально помочь.

### **Экономическая эффективность антибиотикотерапии**

Антибиотики иногда воспринимаются лишь как одна из статей затрат на лечение инфекционно-воспалительных процессов. Часто более весомы расходы на другие лекарства, поскольку тот же перитонит одними антибиотиками никто не лечит. Имеются цифры, что в российских больницах на противомикробные средства тратят в пределах 25 % общего бюджета на медикаменты. Кроме того, существует стоимость так называемых «гостиничных услуг», то есть собственно койко-дня с питанием и зарплатой врача и медсестры, они разные для отделения общего профиля и для реанимации. Есть цена рентгеновского исследования и анализа крови, бронхоскопии и перевязки, внутривенной и внутримышечной инъекции.

Но позвольте задать вопрос. Как изменится длительность пребывания больного с пневмонией в стационаре (с вытекающей из нее стоимостью) при замене древнего димедрола на современный антигистаминный же Кларитин? Или для лечения сопутствующей гипертензии вместо относительно нового атенолола назначить старый анаприлин? Скорее всего, никак. А вот для антибиотиков существуют следующие цифры. Если в терапевтическом отделении для лечения пневмонии принято сначала назначать гентамицин, затем ампициллин, а потом макролид, то средняя длительность госпитализации бывает за 20 суток. Там, где ампициллин сразу комбинируют с гентамицином, больные с пневмонией лежат около 16,5 дней. А при назначении пероральных цефалоспоринов второй генерации (пероральные существенно дешевле инъекционных) пациентов можно выписывать в среднем на 12-й день. Для одного из «новых» макролидов, азитромицина, существуют рекомендации, что его прием при «домашней» пневмонии можно ограничить 3 днями.

\* Или сделали посев, все равно методика оценки не меняется. Либо тяжесть заболевания обусловлена полирезистентной грамположительной микрофлорой, либо грамотрицательной (либо грибами). Именно потому, что эти патогены оказались устойчивы к ранее назначенным препаратам, они и смогли заселить чужие экониши, которые освободились от нормальных обитателей, уничтоженных антибиотиками.



Получается, что хотя собственный удельный вес антибиотиков в общих расходах невелик, именно они определяют либо низкую, либо высокую цену всей госпитализации. Уже приводилась цифра из подмосковной больницы, что за счет эффективной антимикробной терапии можно экономить до 100 долларов на одну пневмонию (см. главу 5, *Цефалоспорины второй генерации*).

Ключевым фактором опять-таки является правильная оценка вероятного патогена. Она не только позволяет улучшить лечение, но и диктует экономичность терапии. На основании предположения, что возбудитель, зо-первых, «домашний», во-вторых, грамположительный, можно назначить цефазолин с суточной стоимостью лечения в пределах 4.5 долларов. А если грамположительный, но после Клафорана, то есть «госпитальный», то дешевле сразу дать больному ванкомицин, чем заниматься перебором: Роцефин - Фортум — Тиенам - Меронем - рифампицин, — и в конце все равно ванкомицин.

### **Предотвращение устойчивости патогенов к антибиотикам**

В книге уже встречались грустные цифры про резистентность к тем антибиотикам, к которым ее не должно было быть. В некоторых европейских странах устойчивость стрептококков к бензилпенициллину около 10 % В США эта цифра доходит до 50 %. Там же до 20 % энтерококков могут быть нечувствительны к ванкомицину. В России 6 лет назад, когда цефтазидим только появился, он был активен в отношении более чем 90 % штаммов сибирской палочки. Сейчас в крупных московских клиниках (отделения реанимации) к нему устойчивы до 40 % этих возбудителей. Не только зарубежные, но уже и отечественные больницы столкнулись с резистентностью к карбапенемам.

Решить проблему борьбы с инфекцией за счет внедрения новых противомикробных средств не удается. Стоимость разработки лишь одного действительно оригинального препарата может доходить до 500.000.000 долларов (половина миллиарда). Расходы на исследования включены в стоимость лекарства и возмещаются потом больницами. Самый короткий цикл разработки - около 7 лет. Итог всегда одинаковый: резистентность неизбежно появляется и нарастает через 3 — 5 лет после массового выхода антибиотика на рынок. А органы здравоохранения сталкиваются с тем, что экономически не в состоянии выдерживать гонку вооружений с микробами. В России затраты кое-где вообще перекладывают на семьи пациентов. Авторам известен случай, когда родственники продали дом, чтобы купить Тиенам. И другой - была продана машина, чтобы приобрести ванкомицин. Причем первый случай закончился трагически, больной умер. На врачей ли в суд.

Единственный выход - не надо собственными руками заниматься Сергей устойчивой микрофлоры. Рассмотрим два сценария, типичный и эффективный. Первый выглядит так. Поступает по «скорой помощи» больной с политравмой в тяжелом состоянии. Значит, ему надо дать мощный антибиотик. От которого сразу помрут миллиарды микробов. А несколько выживут, чисто случайно они окажутся резистентны к этому препарату. Им уже другая микрофлора не будет мешать заселять больного (отсутствует один из компонентов колонизационной резистентности микроорганизма). Чем после этого лечить? Нечем, ведь остались лишь самые устойчивые патогены.



И второй сценарий. Кто мешает провести оценку вероятного возбудителя? Пациент только что поступил, значит, микрофлора «домашняя». Оксациллинрезистентным стафилококкам или синегнойной палочке с полирезистентной клебсиеллой пока взяться неоткуда. Инфекция грамположительная или грамотрицательная? При политравме открытые загрязненные раневые поверхности, из-за шока и нарушения гемодинамики может происходить транслокация микробов из просвета кишечника.... В общем, предсказать можно только одно - какая угодно, то есть смешанная. Каково влияние предшествующей антибиотикотерапии? Ее не было, поэтому опять-таки маловероятно наличие «госпитальных» стафилококков или неферментирующих грамотрицательных бактерий. В результате назначаем цефазолин против грамположительной инфекции и добавляем гентамицин против грамотрицательной. Более надежно - цефалоспорины второй генерации один или с тем же гентамицином. У подавляющего большинства больных подобное лечение оказывается эффективным. Если же что-то не так, в резерве остаются и антисинегнойные аминогликозиды, и цефалоспорины третьей-четвертой генерации, и карбапенемы, и фторхинолоны, и ванкомицин.

Возникает одно законное сомнение. С препаратами резерва все понятно. По предлагаемой методике их надо использовать мало, только в случае неэффективности предшествующего лечения. Нет антибиотика - нет резистентности. А вот цефалоспорины первой и второй генерации, «ампициллин-с-гентамицином» должны применяться широко. Значит ли это, что они скоро потеряют свое терапевтическое значение? В поисках ответа можно посмотреть на «ампициллин-с-гентамицином». В случае локальных перитонитов эта комбинация используется несколько десятков лет и сохраняет эффективность при этой патологии более чем в 90 % случаев. Потому что, как правило, назначается ранее не леченым пациентам, сразу при поступлении в стационар. Тем, у которых микрофлора «домашняя» (в данной ситуации более точное выражение «эндогенная»), без какой-либо устойчивости.

Получается, что не следует использовать мощный и дорогой антибиотик, если можно обойтись более простым и дешевым. Что обеспечит экономическую эффективность лечения и предотвращение селекции резистентных штаммов микроорганизмов. «Можно ли?» Ответ на этот вопрос как раз и дает оценка вероятного патогена.

## **Длительность антибиотикотерапии**

### ***Длительность эффективной антибиотикотерапии***

В конечном итоге оптимизация антибиотикотерапии сводится к сокращению ее длительности\*. Если антибиотик назначен правильно, положительная динамика, хотя бы по отдельным показателям, заметна уже на 3-й сутки. А через 7 - 10 дней этиотропное лечение инфекционно-воспалительного процесса часто можно завершить. Если же положительной динамики примерно на 3-й сутки нет, то необходима коррекция терапии. Ее следует производить на основании пробелов в противомикробном спектре ранее назначенного препарата и с учетом бактериологических данных, если таковые доступны. Эффективность второго курса снова оценивается на 3-й

\* Отдельная проблема, которая здесь не анализируется, — длительность профилактического назначения противомикробных средств, в том числе в отделениях интенсивной терапии.



день и при положительном клиническом ответе он продолжается до тех же 7-10 дней. При адекватном выборе средств потребность в третьей смене антибиотиков возникает редко.

#### *Сроки оценки эффективности антибиотикотерапии*

Итак, длительность рационального курса составляет до 10 дней\* при удачной стартовой терапии и удлиняется до 13 при необходимости в смене препарата. Однако авторам приходилось сталкиваться с тем, что в ряде случаев врачи недооценивают важность определения эффективности антибиотика примерно на 3-й сутки после его назначения. Представим себе, что стартовый препарат оказался безуспешным. Тогда каждый день промедления с выявлением этого факта оттягивает начало реального лечения.

Естественно, это увеличивает расходы. Если отсутствие положительной динамики вместо 3-го дня выявилось на 10-е сутки, то общая длительность антибиотикотерапии вместо 13 дней может составить 20 (10 суток неэффективного лечения плюс 10 эффективного). И оплачено будет уже не 3 суточные дозы неэффективного противомикробного средства, а 10. То же справедливо и для койко-дней со всеми их составляющими в виде стоимости обследований, процедур и так далее — платить придется за 10 дней безуспешного лечения вместо 3-х.

#### *Нужно ли менять эффективный антибиотик на 10-й день?*

Иногда со сроками противомикробной терапии связан еще один вопрос. И возникает он, как ни странно, в том случае, если лечение проходит в целом успешно. Бывает, что к 10-м суткам врач не решается отменить антибиотик из-за того, что некоторые остаточные явления инфекционно-воспалительного процесса все еще сохраняются. Надо ли менять препарат, который уже вводился 10 суток, или тем же средством следует довести лечение до выздоровления?

В научной литературе существуют расчеты о динамике распространения субпопуляции резистентных штаммов возбудителей в случае одноступенчатых и многоступенчатых мутаций. Эти материалы выходят за рамки данной книги. Укажем лишь, что в своей практике нам приходилось продлевать до 12 - 14 дней терапию теми же препаратами, которые обеспечивали положительную динамику на 3-й сутки. И ничего плохого при этом не наблюдалось. Необходимо лишь помнить, что подобное продление терапии свыше 10 дней нежелательно для рифампицина, стрептомицина и линкозамидов (линкомицин, клиндамицин), поскольку к данным препаратам микроорганизмы приобретают устойчивость путем одноступенчатых мутаций. Правда, в тексте уже упоминалось, что авторы избегают этих антибиотиков в своей практике и по другим соображениям (см. главу 5, *Аминогликозиды, Рифампицин, Линкомицин, клиндамицин*).

\* При бактериальном эндокардите эффективность антибиотика оценивается несколько позже, на 5-6-е сутки, и терапия несколько удлиняется. При некоторых других заболеваниях, в частности, при хронических остеомиелитах, сроки лечения также смещаются.



*Часть 2,  
Алгоритмы  
антибиотикотерапии*



## Глава 8

### **Построение алгоритмов антибиотикотерапии**

#### **Нозологические формы и показания к антибиотикотерапии**

Во второй части книги собраны конкретные алгоритмы антибиотикотерапии. Они сгруппированы в основном по клиническим категориям. Сделано это для упрощения поиска необходимой схемы. Например, лечение пневмонии в отделениях терапии, абдоминальной хирургии и гематологии можно найти в главе, посвященной этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. Хотя в ряде случаев возникают проблемы с четкой привязкой патологии. Например, больных с эмпиемой плевры в некоторых стационарах ведут гнойные хирурги, в других - терапевты. Тогда достаточно быстро найти то, что необходимо, поможет оглавление в начале книги.

Необходимо оговорить еще одну особенность алгоритмов. В них указаны не названия конкретных нозологических форм, а показания к назначению антибиотиков. Так, гематологи на основании картины крови, остроты течения, прогноза и других факторов выделяют множество нозологических форм лейкозов (не говоря про другие поражения крови). Показаний же к антибиотикотерапии в гематологии всего несколько:

- профилактика гнойно-септических осложнений;
- лечение бронхолегочной патологии;
- лечение гнойных поражений мягких тканей;
- лихорадка на фоне нейтропении;
- колиты.

С другой стороны, иногда алгоритмы намного более детальны, чем классификации нозологических форм. Так, в стандартах стационарной медицинской помощи для взрослого населения Комитета здравоохранения Правительства г. Москвы имеются следующие виды пневмоний:

- пневмония очаговая неосложненная;
- пневмония сливная;
- пневмония сегментарная и полисегментарная (долевая);
- пневмония осложненная.

Антибиотикотерапия же при пневмонии различна в зависимости от возраста больного, сопутствующих заболеваний, предшествующего назначения противомикробных средств и так далее.



## **Стартовые схемы антибиотикотерапии и схемы продолжения**

Является ли возбудитель стафилококком или клебсиеллой? Достаточно ли ампициллина с гентамицином или лучше назначить цефалоспорин второй генерации? Надо ли к последнему добавлять аминогликозид? Если надо, то какой? Насколько высок риск присоединения синегнойной инфекции? Может ли быть, что заболевание вызвано внутриклеточными патогенами? В результате учета подобного рода информации возникает множество различных стартовых схем лечения антибиотиками. Они максимально детализированы и позволяют подобрать для конкретного больного наиболее адекватный препарат из множества сходных. И соответственно, добиться сокращения сроков лечения и улучшения экономических показателей работы стационара.

Однако для тех больных, у которых стартовое лечение оказалось безуспешным, выбирать антибиотики практически не приходится. Хотя в стране их зарегистрированы тысячи. В случае грамположительного возбудителя следует назначать ванкомицин. Если патоген грамотрицательный, то альтернативы ограничены цефтазидимом, цiproфлоксацином, карбапенемом, цефепимом и амикацином. Поэтому очень часто обсуждение антибиотикотерапии конкретных заболеваний завершается стандартной ссылкой: «См. Универсальная схема». Хотя такая схема описана в главе, посвященной септическому процессу, отсылка к ней вовсе не означает клинический сепсис, просто речь идет об универсальном алгоритме смены антимикробных препаратов в случае возникновения полирезистентной инфекции.

Микробиологическая диагностика повышает его эффективность. Так, располагая данными о чувствительности, из пяти средств для лечения грамотрицательной инфекции можно сразу выбрать, к примеру, амикацин. А вот при отсутствии антибиотикограммы эти лекарства иногда приходится назначать по очереди, ориентируясь на клиническую эффективность. Ванкомицин при грамположительной инфекции эффективен всегда. Если же нет, значит, либо инфекция не грамположительная\*, либо это вообще не инфекционно-воспалительный процесс. А, допустим, онкологическое заболевание. Или антибиотик назначен слишком поздно и уже развилась полиорганная недостаточность.

## **Альтернативные антибиотики. Какой выбрать?**

В большинстве алгоритмов указано несколько альтернативных антибиотиков, которые часто обладают равной эффективностью. Однако они могут различаться по цене и по частоте побочных эффектов. Например, Клафоран в России существенно дешевле Роцефина, однако последний

\* Впрочем, выше уже обсуждалась такая проблема, как ванкомицинрезистентность. К счастью, для России это не актуально



вводится 1 раз в день, что существенно комфортнее для пациента, особенно для детей. Готова ли больница платить за это? Не нам решать.

Можно привести и другой пример, когда мы затрудняемся жестко указать конкретный антибиотик. Цефалоспорины второй генерации и амоксициллин с клавулановой кислотой при лечении большинства пневмоний обладают сходной терапевтической эффективностью. Тем не менее, чисто умозрительно иногда предпочтение может быть отдано тому или другому препарату.

Например, ко-амоксициллин *in vitro* (клинических данных нет) более активен против энтерококков и анаэробов, что может давать некоторое преимущество при лечении пневмонии на фоне абдоминальной инфекции. Хотя для него характерно большее число расстройств со стороны ЖКТ (как раз за счет активности в отношении анаэробов и энтерококков, которые являются компонентом нормальной микрофлоры кишечника и «выходят» в брюшную полость при перитоните).

Поскольку в подобных случаях нам неизвестен окончательный баланс всех «за» и «против», мы просто приводим оба возможных варианта, отметив в тексте существенные особенности.

Третий пример: азитромицин существенно превосходит остальные макролиды по активности в отношении гемофильной палочки, его курс лечения дешевле, чем у других современных антибиотиков, препарат может приниматься при «домашней» пневмонии только 3 дня. Тем не менее, в алгоритмах стоит слово «макролиды» для тех ситуаций, когда Сумамед нет, а эритромицин есть. При «атипичной» пневмонии лучше не самый оптимальный «макролид», чем р-лактамы.

Если же при оценке антибиотиков по параметрам «терапевтическая эффективность», «экономическая эффективность» и «предотвращение селекции резистентных штаммов» какой-то из них в конкретном алгоритме существенно проигрывает, мы исключаем его из соответствующих схем. Такие случаи в книге специально оговариваются. Иногда разъяснения имеются в первой части, главе 5, иногда - непосредственно при описании алгоритма.



## Глава 9

### Алгоритм антибиотикотерапии септического процесса

#### Универсальная схема смены антибиотиков

Предшествующая антибиотикотерапия		Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или ампициллин, макролиды, линкомицин, клиндамицин		Цефалоспорины второй генерации + аминогликозид; ко-амоксциллин + аминогликозид
<b>Схема 2</b>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины 1-й генерации	<i>Грамположительная инфекция:</i> ванкомицин + неантисинегнойный цефалоспорины 3-й генерации	<i>Грамотрицательная инфекция:</i> цефалоспорины 2-й генерации + аминогликозид; ко-амоксциллин + аминогликозид
<b>Схема 3</b>		
Цефалоспорины 2-й, 3-й, 4-й генерации, ко-амоксциллин, фторхинолоны, карбапенемы	<i>Грамположительная инфекция:</i> ванкомицин + неантисинегнойный цефалоспорины 3-й генерации	<i>Грамотрицательная инфекция:</i> цефтазидим + тобрамицин, амикацин, карбапенем, ципрофлоксацин, цефепим <i>Stenotrophomonas maltophilia:</i> ко-тримоксазол

#### Схема 1

Когда поступает больной в септическом состоянии, антибиотикотерапию необходимо начинать немедленно. При этом нет возможности дожидаться микробиологической идентификации возбудителя и определения его чувствительности. Часто даже неизвестна локализация очага инфекции. Поэтому спектр антимикробной активности назначаемых препаратов должен включать практически всех наиболее вероятных возбудителей. От стафилококков до синегнойной палочки. Комбинация антисинегноинового аминогликозида с цефалоспорином второй генерации или ко-амоксциллином соответствует указанному требованию.

Цефамандол значительно более активен в отношении стафилококков, чем цефуроксим. поэтому для эмпирической терапии он подходит лучше. Однако, если имеются основания подозревать вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы, предпочтение следует отдавать цефуроксиму. Этот антибиотик проникает через гематоэнцефалический барьер. Ко-амоксциллин в целом по эффективности сходен с цефало-

\* Патриархи отечественной антибиотикотерапии рассказывают, что впервые ванкомицин в СССР закупался еще в 60-е годы для клиник кардиохирургии.



споринами второй генерации, хотя у этого препарата есть и некоторые особенности. Во-первых, *in vitro* он более активен в отношении энтерококков, во вторых, он существенно чаще вызывает расстройства со стороны ЖКТ.

К цефалоспорины второй генерации или ко-амоксциллину следует добавить аминогликозид для повышения эффективности терапии против грамотрицательной микрофлоры. При этом достаточно часто можно ожидать взаимного усиления активности этих антибиотиков (синергизм). Выбор между аминогликозидами зависит от риска вовлечения в инфекционный процесс синегнойной палочки. Если риск минимален, можно назначать гентамицин, в противном случае лучше применять тобрамицин. Амикацин в России более активен, чем тобрамицин, но именно поэтому его лучше оставить в качестве антибиотика резерва при идентифицированной инфекции полирезистентными грамотрицательными бактериями, а не назначать при «подозрении».

Имеются ли более простые и дешевые альтернативные стартовые схемы лечения септического состояния? «Ампициллин-с-гентамицином» желательно отвергнуть сразу. Принципиальный недостаток этой комбинации — неудовлетворительная активность против стафилококков (есть и другие слабые стороны). Цефазолин с гентамицином могут оказаться неэффективными против достаточно большого числа грамотрицательных патогенов.

Часто эмпирическую антибиотикотерапию тяжелых больных начинают с цефалоспоринов третьей генерации (за рубежом - и с четвертой) и карбапенемов. Формально это возможно. Многие из этих лекарств активны против оксациллинчувствительных стафилококков и грамотрицательной микрофлоры. В спектр антимикробной активности цефтазидима, цефепима и карбапенемов входит также синегнойная палочка. Однако, хотя невозможно оценить, какой именно микроб является возбудителем, его уровень резистентности в известной степени предсказуем. Так, в схеме I обсуждается ситуация, когда антибиотики ранее не назначались или же использовались» ампициллин-с-гентамицином». и поэтому патогены с высокой вероятностью чувствительны к цефалоспоринам второй генерации. Применение в таком случае более мощных антибиотиков ведет к неоправданным экономическим затратам.

А самое главное, попросту приносит вред пациенту. Типичная картина из жизни антибиотикотерапевта выглядит так. Вызывают к больному, кой уже дней десять получает антибиотики без эффекта. В бактериологическом анализе — грамположительные возбудители (стафилококки или лококки). Антибиотикотерапевт. ничего не спрашивая, сразу говорит лечащему врачу: «Опять Дардум давали». И, естественно, угадывает. Колдовства при этом, конечно, никакого нет. Просто цефалоспорины третьей-четвертой генерации и карбапенемы вполне предсказуемо и эффективно устраняют грамотрицательную микрофлору, в том числе нормальную.



И столь же предсказуемо не влияют на энтерококки и оксациллинрезистентные стафилококки, которые и обуславливают дальнейшее течение заболевания. Врач собственными руками заводит больного в состояние, когда ничего, кроме ванкомицина, не поможет. Это затягивает сроки лечения и снижает его экономическую эффективность. (См. главу 5, *Карбапенемы*; главу 7, *Пробелы в спектре антимикробной активности*; главу 7, *Предотвращение селекции резистентных штаммов*; таблицу 4).

## Схема 2

Если пациент в септическом состоянии ранее получал не «ампициллин-с-гентамином», а ампиокс (оксациллин) или тем более цефалоспорины первой генерации (цефазолин, цефалексин), то схема лечения меняется. Давайте зададим вопрос: какие возбудители могут остаться после назначения указанных антибиотиков?

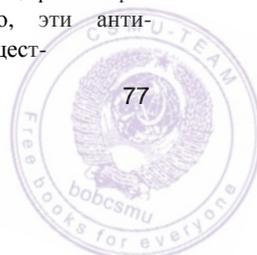
Во-первых, грамположительные резистентные, энтерококки или оксациллинустойчивые стафилококки (обычные стафилококки будут уже уничтожены).

Во-вторых, грамотрицательные, но поскольку ампициллин или цефазолин не слишком активны в их отношении, высокого уровня резистентности ожидать пока не приходится.

В первом случае назначается ванкомицин (см. главу 1, *Стафилококки*). Однако на практике не всегда можно гарантировать, что в состав предполагаемых патогенов не входят также грамотрицательные бактерии. Или что они не присоединятся на фоне монотерапии ванкомицином. Поэтому для их подавления к ванкомицину можно добавить цефотаксим (или другой цефалоспорин третьей генерации). Первенство следует отдавать все-таки Клафорану потому что в России он более дешев, чем Дардум или Роцефин (см. главу 5, *Цефалоспорины третьей генерации*). Хотя в педиатрии можно было бы доплатить за комфортность для больного ребенка, то есть за Роцефин. Определенные преимущества цефтриаксон может иметь и у пациентов с нарушениями гемодинамики.

Комбинировать ванкомицин с аминогликозидами нежелательно. Хотя это и обеспечит активность в отношении грамотрицательных бактерий, однако одновременно значительно увеличится нефротоксичность. Ципрофлоксацин в данном алгоритме не является препаратом первого выбора. его добавляют к ванкомицину в случае значительно более резистентной м(икрофлоры). Там, где цефотаксим работать не будет. То же относится и к карбапенемам, и к цефепиму.

Как отмечалось, грамотрицательные возбудители после ампициллина или цефазолина вполне могут оказаться чувствительными к цефалоспоринам второй генерации или ко-амоксициллину. Соответственно, эти антибиотики здесь и надо применять. Вместе с аминогликозидом. Преимущест-



ва такой комбинации перед альтернативными вариантами обсуждались в схеме 1.

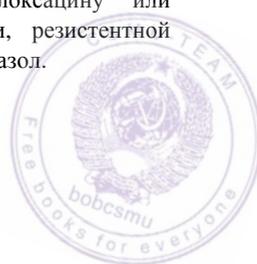
Конечно, бывают ситуации, когда оценить возбудителя по Граму не удастся (см. главу 7, *Оценка возбудителей по Граму*). Тогда придется платить за отсутствие диагностики. И назначать ванкомицин с цефалоспорином третьей генерации, например с цефотаксимом. Хотя у ряда больных (с подтвержденной грамотрицательной инфекцией) можно было бы обойтись более дешевыми цефалоспоринами второй генерации. Если имеются серьезные основания ожидать синегнойной инфекции (например, при лихорадке на фоне нейтропении), цефотаксим следует заменить цефтазидимом или ципрофлоксацином (или даже карбапенемом или цефепимом), хотя это существенно дороже.

### **Схема 3**

Бывает, что антибиотикотерапия уже включала в себя цефалоспорины третьей-четвертой генерации или даже карбапенемы и цефепим, но при этом больному существенно лучше не стало. Тогда в первую очередь необходимо предположить, что тяжесть состояния обусловлена грамположительной микрофлорой (энтерококками и оксациллинрезистентными стафилококками). Стандартное назначение — ванкомицин с добавлением антибиотика против грамотрицательной флоры — уже описано в схеме 2. Аналогичные препараты следует использовать и при сохранении грамположительной инфекции после цефалоспоринов второй генерации или ко-амоксцилина.

В случае грамотрицательной инфекции следует использовать препараты резерва, чей спектр активности включает неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка, ацинетобактер). Это цефтазидим, ципрофлоксацин, амикацин, карбапенемы, цефепим. При наличии антибиотикограммы выбор из указанной пятерки сильно упрощается. Если же микробиологическая информация недоступна, данные средства можно назначать эмпирически. (Повторимся, хотя и эмпирически, но против грамотрицательной микрофлоры!)

Подбор лучше начинать с цефтазидима, к которому для усиления антисинегнойной активности следует добавить тобрамицин. Потому что при неудачном использовании цефтазидима эффективными могут оказаться карбапенемы, цефепим, амикацин, ципрофлоксацин. Цефтазидим же после карбапенемов или цефепима клинической активностью обладать не будет. Хотя иногда может работать после ципрофлоксацина или амикацина. Кстати, грамотрицательные возбудители, резистентные к карбапенемам и цефепиму, иногда сохраняют чувствительность к ципрофлоксацину или амикацину. А иногда в случае грамотрицательной инфекции, резистентной к карбапенемам и цефепиму, активным может оказаться ко-тримоксазол.



он же Бисептол или Септрин. Почему именно *Stenothrophomonas maltophilia* резистентна ко всему, кроме этого препарата, изучают молекулярные биологи. Мы же просто рекомендуем назначить это лекарство в соответствующих случаях.

К любой из указанных схем можно при необходимости подсоединить противогрибковые препараты. Нистатин и леворин не всасываются со слизистых ЖКТ и используются профилактически. Когда же вдруг выявляется (как правило, после безуспешной затяжной антибиотикотерапии), что возбудителями системной инфекции являются грибы, следует назначить флюконазол (Дифлюкан). Сегодня это наиболее безопасное средство для лечения системных микозов. При необходимости его можно менять на другие, более мощные, но и более токсичные противогрибковые антибиотики.

Назначение метронидазола производится в случае предположения об участии в инфекционном процессе анаэробов. Обычно это абдоминальный и гинекологический сепсис, абсцессы легкого и мозга, подозрение на нагноение скрытой гематомы и ряд других ситуаций.

## Глава 10

### *Алгоритмы антибиотикотерапии «внебольничной» пневмонии*

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было	Бензилпенициллин (цефазолин)

### **Крупозная пневмония**

Сегодня в подавляющем большинстве случаев диагноз «крупозная пневмония» не ставится. Более того, его нет в современных классификациях бронхолегочной патологии. Тем не менее, опытные врачи достаточно часто и успешно лечат определенную категорию больных пневмонией хорошо известным, хотя и забытым бензилпенициллином. Дело в том, что если клиническая картина заболевания соответствует тому, что видели старые доктора (клинически точное описание классической крупозной пневмонии можно найти в первой части романа Алексея Толстого «Хождение по мукам»), то возбудителем является пневмококк. Около 100 % штаммов которого в России чувствительны к бензилпенициллину. Недостатком данного антибиотика является то, что его необходимо вводить 6 раз в сутки. Попытки участковых врачей в ряде случаев назначать бензилпенициллин 2 раза в день, конечно, облегчают жизнь медсестры, однако терапевтически ма-



лоэффективны. Лучше уж давать цефазолин, фармакокинетика которого действительно позволяет применять двукратные инъекции. На полной стоимости курса лечения это отразится мало.

Авторы являются убежденными сторонниками использования пероральных антибиотиков, однако именно в случае крупозной пневмонии препараты следует вводить парентерально. Потому что она сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики, в том числе страдает микроциркуляция в ЖКТ. Это приводит к ухудшению всасывания пероральных препаратов. Пневмококки чувствительны и к пероральным цефалоспоридам первой и второй генерации, и к макролидам, но лекарства попросту могут не попасть к месту инфекции.

### «Внебольничная», или «домашняя» пневмония

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было, или фторхинолон, ампициллин, беизилпенициллин, макролид	Цефалоспорины 2-й генерации; ко-амоксациллин; макролид (если не использовался ранее); ампициллин + гентамицин; цефазолин + гентамицин
<b>Схема 2</b>	
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины 1-й генерации	См. <i>Универсальная схема</i> ! ; <i>Атипичная пневмония</i> : макролид
<b>Схема 3</b>	
Цефалоспорины 2-й, 3-й генерации или ко-амоксациллин	См. <i>Универсальная схема</i> ; <i>Атипичная пневмония</i> : макролид

#### Схема 1

«Внебольничная», она же «домашняя», пневмония вызывается «внебольничными», или «домашними», возбудителями. То есть грамположительными пневмококками, грамотрицательными гемофильными палочками и, реже, внутриклеточными возбудителями. Распространенность «атипичных» патогенов при бронхолегочной патологии обсуждалась в главе 1, *Внутриклеточные возбудители*. Еще иногда высеваются грамотрицательные моракселлы, они же бранхамеллы. Их раньше относили к нейсериям (среди которых наиболее известны гонококки и менингококки), а в последнее время эти микробы выделены в отдельную группу. Поскольку чувствительность моракселл к антибиотикам сходна с таковой для *Haemophilus*, в этой книге они до сих пор не упоминались и не встретятся в дальнейшем. (Единственное отличие — среди моракселл большее число штаммов продуцируют р-лактамазы, но это не влияет на выбор антибиотика. Потому что соответствующие алгоритмы уже предусматривают



использование препаратов, не разрушающихся р-лактамазами *Haemophilus sp.* или *Moraxella sp.*)

Тяжесть пневмонии, то есть распространенность процесса, выраженность лихорадки, одышки и нарушений гемодинамики, никоим образом не связана с вероятным возбудителем. *S. pneumoniae* может вызывать как массивную долевую пневмонию с коллапсом, так и вялотекущую бронхопневмонию в одном сегменте легкого. Поэтому в большинстве случаев (кроме тех, которые обсуждались в разделе о крупозной пневмонии) предсказать по клинической картине, кто именно из перечисленной тройки возбудителей обуславливает развитие инфекции, нельзя.

Каковы гарантии того, что пневмония «внебольничная», то есть речь идет именно об указанных пато.енах? Ведь уже обсуждалось, что микробиологическая диагностика при посеве мокроты часто запаздывает, или малоинформативна, или вообще нет возможности ее провести. Во-первых, сразу оговоримся, что здесь речь не идет о пневмониях, развившихся позже, чем через 48 часов после поступления больного в стационар. То есть то, что по определению ВОЗ относится к нозокомиальной, или «госпитальной» инфекции. Там в ряде случаев другой состав патогенов\*. Во-вторых, важно учитывать влияние предшествующей антибиотикотерапии.

Так, пациент до поступления в больницу мог получать ципрофлоксацин {Ципробай, Цифран, Ципролет и так далее), мощное средство для лечения грамотрицательной инфекции, включая синегнойную палочку. Однако (почти) любой фторхинолон малоактивен против пневмококков, которые останутся после назначения такого препарата. А другой патоген, гемофильная палочка, устойчива к бензилпенициллину и примерно в 70 % случаев к ко-тримоксазолу (Бисептол или Септрин). Она же *in vitro* не очень чувствительна к большинству макролидов. Кроме того, среди *Haemophilus* встречаются штаммы, которые продуцируют (3-лактамазы (в России около 10 — 15%, зарубежные исследователи приводят цифру от 15 до 30 %) и разрушают цефалоспорины первой генерации и тем более ампициллин. В общем, если предшествующей антибиотикотерапии не было, или назначались препараты из левой части схемы 1, то этиологическим фактором вполне могут быть и пневмококки, и гемофильная палочка, и внутриклеточные возбудители (табл. 5).

Стартовая схема лечения «внебольничной» пневмонии выстраивается так, чтобы минимизировать пробелы в спектре противомикробной активности препаратов в отношении трех основных групп возбудителей. И при этом обеспечить как экономическую эффективность лечения, так и предотвращение селекции резистентных штаммов. В основном из последнего требования вытекает принципиальная позиция авторов: на данном этапе не

\* Различают «раннюю» и «позднюю» «госпитальную» пневмонию, именно при последней патогены другие, это рассматривается в главе 14.



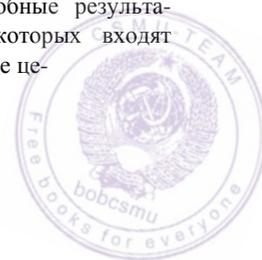
должно быть ни фторхинолонов (даже новых, активных против стрептококков), ни цефалоспоринов третьей генерации. Да, новые грепафлоксацин (Раксар) или спарфлоксацин активны против пневмококков, гемофильной палочки и внутриклеточных возбудителей, однако все фторхинолоны обладают перекрестной резистентностью. Поэтому если их широко используют участковые терапевты, то некоторые больные в реанимации теряют один из последних шансов на спасение. Для лечения «домашней» пневмонии существует много альтернатив фторхинолонам, а вот при сепсисе, в случае полирезистентной грамотрицательной микрофлоры, выбора часто нет.

Таблица 5

**Активность различных антибиотиков  
в отношении основных возбудителей «домашней» пневмонии.**

Антибиотик	Пневмококки	Гемофильная палочка	Внутриклеточные возбудители
Бензилпенициллин	+++	-	-
Ампициллин (амоксциллин)	+++	+	-
Ко-амоксциллин	+++	+++	-
Цефазолин, цефалексин	+++	+	-
Ко-тримоксазол	+	+	-
Эритромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин	+++	+	+++
Азитромицин	+++	++	+++
Цефаклор, цефуросим, цефамандол	+++	+++	-
Гентамицин	-	+++	-
Фторхинолоны	+	+++	+++

Из предыдущего анализа видно, что нет полностью идеального лекарства, которое отвечало бы всем требованиям. Какой-то препарат не обладает необходимым спектром антимикробной активности (см. табл. 3), какой-то дорог, что-то лучше оставить в качестве резерва для тяжелых больных. Однако практика показывает, что эмпирическая антибиотикотерапия «домашней» пневмонии может быть эффективной примерно в 90 % случаев, при этом длительность курса составляет около 10 дней. Подобные результаты можно ожидать при использовании средств, в спектр которых входят пневмококки и гемофильная палочка. Это экономичные пероральные це-



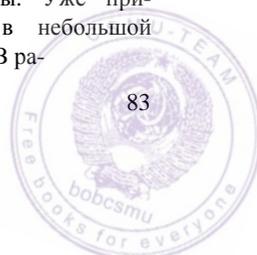
фалоспорины второй генерации цефаклор (Цеклор, Альфацет, Тарацеф) и цефуроксим аксетил (Зиннат), а также ко-амоксциллин (Аугментин, Амоксиклав, Клавоцин), комбинации цефазолина или ампициллина с гентамицином.

Специально еще раз обращаем внимание, что ни ампициллин или цефазолин, ни гентамицин по отдельности не обеспечивают необходимой терапевтической эффективности. Потому что первые два всегда (по крайней мере в России) устраняют лишь пневмококк, а второй - только гемофильную палочку. Лишь комбинация этих препаратов гарантированно активна против обоих патогенов.

А вот для большинства макролидов дать столь однозначную оценку — 90 % эффективности при эмпирическом назначении — не удастся. Дело в том, что к ним чувствительны пневмококки и внутриклеточные возбудители, но почти все антибиотики данной группы не обладают значительной [активностью в отношении *Haemophilus*. Существуют рассуждения о том, что это может компенсироваться высокими тканевыми концентрациями и транспортом макролидов в макрофагах к месту инфекции. Однако в официальных инструкциях — вкладышах при этом написано: непостоянная активность против гемофильной палочки. Или: умеренная активность. То есть, хотите лечить эмпирически — пожалуйста, но производитель ответственности не несет, он Вас предупредил.

Как это ни неожиданно, среди макролидов некоторой активностью против *Haemophilus* обладает старый и хорошо знакомый эритромицин. А второй активный против гемофильной палочки макролид (точнее, азалид) - азитромицин (Сумамед). Его эффективность при эмпирическом назначении в случае «домашней» пневмонии составляет, как и у хороших (3-лактамов, около 90 %. Следует отметить, что прием препарата, согласно европейскому Руководству по лечению «домашней» пневмонии, ограничивается 3 днями [12]. Тот же, трехдневный, курс приема Сумамеда при «внебольничных» пневмониях официально признан в учебно-методическом пособии Министерства здравоохранения РФ [13]. Результативность короткого курса азитромицина объясняется тем, что лечение все-таки длится те же 10 дней, поскольку в тканях человека терапевтические концентрации антибиотика сохраняются до 7 суток после приема последней дозы. Активность азитромицина в отношении *Haemophilus* и бранхамелл подтверждена в официальной инструкции по его применению.

Если оценивать экономичность лечения, то наиболее привлекательными являются вовсе не «дешевые» гентамицин с ампициллином или цефазолином. Самые выгодные - современные пероральные препараты. Уже приводились данные о полной стоимости лечения пневмонии в небольшой региональной больнице (глава 5, *Цефалоспорины второй генерации*). В ра-



боте было показано, что при замене ампициллина с гентамицином на хороший пероральный антибиотик экономия составляет около 100 долларов на один случай заболевания. Конечно, если у больного нарушено всасывание из ЖКТ (понос, рвота, парез кишечника, стеноз привратника, коллапс и так далее), без инъекций обойтись невозможно. Они необходимы и в том случае, если пациент попросту выбрасывает таблетки.

С точки зрения переносимости терапии приоритет опять-таки принадлежит не ампициллину (или ко-амоксциллину), а скорее цефалоспорином второй генерации или «новым» макролидам. Так, при изучении стоимости лечения инфекции нижних дыхательных путей у пожилых больных пероральными антибиотиками [14] ко-амоксциллин ненамного уступал цефаклору по эффективности, однако у 3 из 20 пациентов, то есть в 15 % случаев, вызывал диарею.

### **Схемы 2, 3**

Схемы 2 и 3 вообще-то уже в большинстве случаев не подпадают под категорию «домашней» пневмонии, как ее понимают авторы. Потому что грамположительный возбудитель инфекционного процесса после безупешного, хотя и на дому, использования оксациллина, ампиокса или любого цефалоспорина - не пневмококк. Это, по определению, оксациллинрезистентный микроб. А грамотрицательный возбудитель после гентамицина или цефалоспорина второй генерации - не гемофильная палочка, а нечто, требующее назначения цефалоспорина третьей генерации или фторхинолона. В общем, смотри Универсальная *схема*. Исключение составляют внутриклеточные патогены, из-за которых терапия р-лактамами может быть неудачной. Поэтому, прежде чем назначить больному ванкомицин с цефогаксимом, следует оценить, нет ли «атипичной» пневмонии. Если да, то ведь можно вылечить больного эритромицином. Или назначить Сумамед на 3 дня.

Специально обращаем внимание читателей на то, что те ситуации, когда целесообразно назначать антибиотики резерва, не совпадают с определением ВОЗ «госпитальной» инфекции. Бывает, что пневмония возникает не через 48 часов после поступления больного в стационар (что соответствует определению ВОЗ «госпитальная» инфекция), а дома, однако, тем не менее, по каким-то соображениям участковый терапевт назначает Клафоран. И если эта терапия «провалится», то вероятный патоген может не укладываться в триаду «пневмококк — гемофильная палочка — внутриклеточный возбудитель». (Третья генерация цефалоспоринов дома — не выдумка. За два дня до написания этих строк соседка по лестничной площадке одного из авторов получала инъекции Клафорана по поводу пневмонии. Судя по



тому, что терапия оказалась успешной, этиологическим фактором являлся или пневмококк, или *Haemophilus*, то есть можно было обойтись пероральными Зиннатом, Сумамедом, или Цеклором.)

И еще одно замечание. В данном алгоритме правая сторона для схемы 2 и для схемы 3 внешне, формально выглядит одинаково. Однако в «*Универсальном алгоритме смены антибиотиков*» (глава 9) ампиоксу и цефазолину соответствует одно продолжение, а цефалоспорином второй или третьей генерации — другое. Поэтому мы сочли целесообразным вновь привлечь внимание к тому, что при безуспешной терапии разными антибиотиками нельзя механически применять одинаковые схемы смены препаратов.

## **Глава 11**

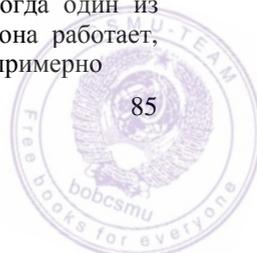
### ***Европейское и американское Руководства по лечению «внебольничных» инфекций нижних дыхательных путей***

В 1998 году были опубликованы европейское [ 15] и американское [ 16] Руководства (Guidelines) по лечению бронхитов и пневмоний, возникших вне стационара. В них рассматривается весь комплекс мероприятий по ведению пациентов с такими заболеваниями, от диагностики до критериев госпитализации. Существенное место отводится и антибактериальной терапии. Несмотря на последнее обстоятельство, после прочтения Руководств в алгоритмы данной книги не было внесено каких-либо изменений. Для объяснения нашей позиции мы хотели бы сделать то, к чему прямо призывают сами авторы Руководств. А именно, учесть некоторые вариации в подходах в разных странах.

#### **Аминопенициллины**

##### ***Эффективность аминопенициллинов***

Первое замечание касается эффективности аминопенициллинов. Мы уже писали, что не считаем подобное назначение для эмпирической монотерапии пневмоний адекватным для наших стационаров. Когда один из авторов стала анализировать лечение в той больнице, где она работает, то оказалось, что ампициллин при пневмониях неэффективен примерно



у 50 %\* больных в обычном терапевтическом отделении. Поэтому приходилось использовать второй курс антибиотикотерапии, что затягивало сроки госпитализации, и соответственно, увеличивало все расходы.

### **Безопасность аминопенициллинов**

Второе замечание касается безопасности как амоксициллина, так и ампициллина. Эти антибиотики весьма активны в отношении энтерококков, которые являются нормальной микрофлорой кишечника. Борьба с энтерококками необходимо в абдоминальной хирургии и в проктологии, иногда при лечении пиелонефрита. Если же их устранять при лечении «домашней» пневмонии, где они никак не фигурируют в качестве патогенов, то это ведет к дисбиозу кишечника. Практически в любой публикации об использовании аминопенициллинов фигурируют стандартные 15 — 20 % расстройств ЖКТ (поносов, если называть вещи своими именами). А частота таких нарушений для пероральных цефалоспоринов и «новых» макролидов составляет в среднем 5 %.

\* Столь большое число неудач объяснить трудно, если учитывать только пневмококки, гемофильные палочки и внутриклеточные патогены, характерные для «внебольничных» пневмоний. Пневмококки в этой больнице резистентны к пенициллину менее чем в 5 % случаев. Гемофильная палочка из мокроты больных в терапевтических отделениях за 1998 год выделялась в 11 % случаев. Предположим, что часть штаммов теряется из-за трудностей ее культивирования, поэтому на деле она является возбудителем в 20% случаев. Из них Б-лактамазапродуцирующими в данном стационаре являются около 25 % штаммов. 25 % от 20 % равно 5 случаям из 100. Можно списать еще процентов 15 неудач на внутриклеточные патогены, которые бактериологическая лаборатория не фиксирует. Итого, оперируя традиционными для «внебольничной» пневмонии патогенами, мы объясняем не более 25 % случаев неэффективности ампициллина, а вовсе не 50 %.

Для понимания низкой эффективности монотерапии ампициллином приходится обратиться к тактике ведения больных. Ведь большая часть пациентов уже лечилась в амбулаторных условиях антибиотиками «участкового терапевта». И попала в стационар потому, что с помощью ампициллина или эритромицина с инфекцией справиться не удалось. (Случаи госпитализации, обусловленные наличием сопутствующей патологии, к данному анализу не относятся.) И теперь ход инфекционного процесса обусловлен возбудителями, которые не укладываются в триаду «пневмококк — гемофильная палочка — внутриклеточный патоген», хотя пневмония и возникла во внебольничной обстановке. И действительно, в 1998 году из мокроты больных с пневмонией, возникшей до поступления в стационар, примерно в 45 % случаев выделялись грамотрицательные бактерии. 11 % как упоминалось, составляла гемофильная палочка, 9 % Б-лактамазапродуцирующие моракселлы и свыше 20 % — энтеробактерии. Получается, что за счет моракселл и энтеробактерии можно объяснить более 25 % неудач терапии ампициллином. А ведь из мокроты при «внебольничных» пневмониях еще выделяются стафилококки и НГОБ...

Потому мы и дали определение «внебольничной» пневмонии (глава 10, «*Внебольничная*», или «домашняя», пневмония) не по месту нахождения человека на момент развития болезни — дома или в стационаре, а по возбудителем. И соответствующие алгоритмы составлены с учетом того, была ли предшествующая антибиотикотерапия. А если имелась, то какие пробелы имеются в противомикробном спектре ранее назначенного препарата, оказавшегося неэффективным. Попытка же механически воплотить рекомендации типа «если «внебольничная» пневмония, то назначайте аминопенициллины», как показывает практика, часто заканчиваются неудачей.



## **Доксициклин**

В Руководствах доксициклин фигурирует в качестве допустимого антибиотика для эмпирической терапии. Это оправдано, поскольку, например, в США наиболее распространенные респираторные патогены сохраняют к нему очень хорошую чувствительность. В наших же условиях тетрациклины являются одной из лидирующих групп препаратов по уровню устойчивости микроорганизмов. В лаборатории одной из авторов устойчивость стрептококков — самых чувствительных микробов — в 2 раза больше к тетрациклинам, чем к бензилпенициллину, который используется свыше полувека. Среди других возбудителей до 50 % штаммов могут быть резистентны к доксициклину. Причина — бесконтрольное использование тетрациклина и олететрина в качестве препаратов «домашних аптечек».

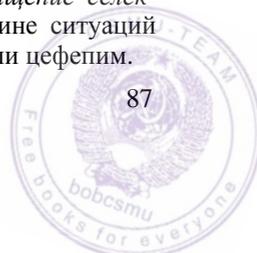
## **«Новые» фторхинолоны**

Мы неоднократно писали, что в алгоритмы этой книги заложено предотвращение селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Если подходить с такой точки зрения, то фторхинолоны, даже с антипневмококковой активностью, допустимо использовать лишь у пациентов группы риска, но не для эмпирической терапии у всех больных с бронхитом или пневмонией. В противном случае возможно развитие резистентности к антибиотикам реанимационного резерва уже на уровне участкового звена медицинской помощи.

## **Пенициллин или цефалоспориин третьей генерации?**

В целом, с нашей точки зрения, основная проблема раздела по антибиотикотерапии американского и европейского Руководств связана с тем, что их рекомендации эффективны только терапевтически (с оговорками, приведенными ранее). А экономическая эффективность лечения и предотвращение селекции резистентных штаммов вообще не учитываются.

Одним из последствий этого является игнорирование проблемы смены антибиотиков при неудаче стартового назначения. Так, если принять на веру схему лечения, вынесенную в заголовок, то следует ожидать одинаковые терапевтические результаты от бензилпенициллина и Роцефина. Однако после пенициллина будут эффективны цефалоспорины второй генерации или ко-амоксциллин. А вот после цефалоспоринов третьей генерации - в половине случаев без ванкомицина не обойдешься. В специальной литературе давно обсуждается взаимосвязь между широким использованием цефалоспоринов третьей генерации и всплеском полирезистентной грамположительной инфекции (см. главу 5, *Карбапенемы*; главу 7, *Пробелы в спектре антимикробной активности*; главу 7, *Предотвращение селекции резистентных штаммов*; табл. 4). В оставшейся половине ситуаций надо переходить на карбапенем, амикацин, ципрофлоксацин или цефепим.



Кроме того, возникает вопрос: а зачем вообще тратить деньги на цефалоспорины третьей генерации, если, по мнению авторов Руководств, можно обойтись пенициллином? Ведь стоимость лечения и уровень резистентности будут существенно ниже. Ради пенициллинрезистентных пневмококков? Но, по некоторым западным оценкам, резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину *in vitro* не влияет на результаты лечения. В России проблема устойчивости пневмококков к бензилпенициллину практически не стоит, в крупной московской больнице, где работает одна из авторов, она составляет менее 5 %.

Кстати, в наших алгоритмах, в отличие от Руководств, бензилпенициллин практически не встречается\*. Не из-за резистентности среди пневмококков, а потому, что он неактивен в отношении двух других наиболее распространенных возбудителей «домашней» пневмонии - гемофильных палочек и внутриклеточных патогенов. И потому, что его инъекции надо делать 6 раз день. С вытекающими отсюда перегрузкой медицинского персонала, расходами на шприцы и лечение постинъекционных абсцессов, и «удобством» для больного.

## Глава 12

### **Антибиотикотерапия пневмоний у пациентов групп риска и осложненных пневмоний**

#### **Особенности антибиотикотерапии пневмоний у пожилых пациентов**

Предшествующая антибиотикотерапия	Назначение антибиотиков	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или фторхинолон, ампициллин, бензилпенициллин, макролид	Цефалоспорины 2-й генерации; ко-амоксициллин, цефазолин + гентамицин макролид	<i>"Атипичная" пневмония</i>
<b>Схемы 2, 3</b>		
<i>См. "Домашняя" пневмония</i>		
<b>Профилактическая антибиотикотерапия при "застойных явлениях" в легких</b>		
Цефазолин + гентамицин; цефалоспорины 2-й генерации + аминогликозид		

Пациенты старше 60 лет относятся к группе риска. Поэтому в случае возникновения у них «домашней» пневмонии необходимо сразу назначать наиболее эффективные препараты, в спектр действия которых должны входить по крайней мере пневмококки и гемофильные палочки. С нашей

Единственное исключение обсуждается в главе 10, *Крупозная пневмония*.



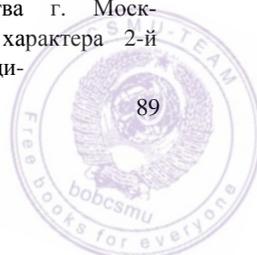
точки зрения, ампициллин с гентамицином у пожилых следует заменять как минимум на цефазолин с гентамицином. А еще лучше давать цефалоспорины второй генерации (пероральные цефуроксим аксетил или цефалор, инъекционные цефамандол или цефуроксим). Сходную терапевтическую эффективность обеспечивает амоксициллин с клавулановой кислотой, однако, при его использовании возрастает риск развития нарушений со стороны ЖКТ.

Внутриклеточные патогены у пожилых больных встречаются реже, чем у пациентов других возрастных групп. Поэтому если не диагностирована атипичная пневмония, то вопрос об использовании макролидов в данной схеме для эмпирической терапии пока остается открытым. По крайней мере в отношении тех из них, которые не обладают достаточной активностью против гемофильной палочки. А это — все антибиотики данной группы, [кроме азитромицина.

Вероятно, здесь следует еще раз вернуться к рассмотрению фторхинолонов. При описании стандартной схемы лечения «домашней» пневмонии они отвергались по двум соображениям. Во-первых, из-за низкой активности против пневмококков. Во-вторых, ради того, чтобы предотвратить развитие к ним резистентности при массовом назначении и сохранить их в качестве средств резерва. Поскольку пациенты старше 60 лет как раз и относятся к группе риска, возможно, здесь будет оправдано использование «новых» фторхинолонов, активных не только в отношении *Haemophilus* и внутриклеточных патогенов, но и против пневмококков (грепафлоксацин — Раксар, спарфлоксацин).

Возможная будущая реабилитация «новых» фторхинолонов как средств лечения «домашней» пневмонии у пациентов старше 60 лет не распространяется, с нашей точки зрения, на цефалоспорины третьей-четвертой генерации и карбапенемы. Их недостатки в качестве стартовых антибиотиков неоднократно обсуждались выше. Укажем здесь лишь на основную терапевтическую проблему, возникающую при использовании этих препаратов, — риск суперинфекции полирезистентной грамположительной микрофлорой, с которой без ванкомицина не справиться.

При лечении пациентов старших возрастных групп врачи часто сталкиваются с явлением, которое не имеет устоявшегося названия, но, тем не менее, реально существует. Речь идет о так называемых «застойных явлениях в легких» у пациентов с нарушениями сердечной деятельности. Например, в стандартах стационарной медицинской помощи для взрослого населения, разработанных Комитетом здравоохранения Правительства г. Москвы, указано, что при сердечной недостаточности застойного характера 2-й и 3-й степени требуется антибактериальная терапия. Вроде бы инфекции-



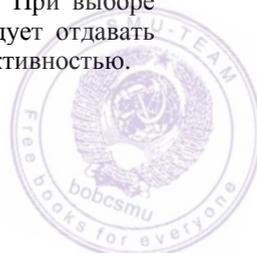
онно-воспалительного процесса пока нет, однако на фоне нарушений гемодинамики в легких микрофлора активизируется достаточно быстро. Вероятно, здесь целесообразно профилактически назначить цефазолин с гентамицином. В отделении реанимации цефазолин можно заменить цефалоспорины второй генерации, а гентамицин — тобрамицином. Если же на фоне профилактических схем все-таки разовьется активный инфекционный процесс, в резерве остаются против грамотрицательной микрофлоры цефалоспорины третьей-четвертой генерации, карбапенемы, фторхинолоны, амикацин, а против грамположительной — ванкомицин.

### Особенности антибиотикотерапии пневмоний при сахарном диабете

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или ампициллин, бензилпенициллин, макролид	Цефалоспорины 2-й генерации + гентамицин; ко-амоксциллин + гентамицин	"Атипичная" пневмония: макролид
<b>Схема 2</b>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорин первой генерации	См. <i>Универсальная схема</i>	"Атипичная" пневмония: макролид
<b>Схема 3</b>		
Цефалоспорины 2-й, 3-й, 4-й генерации, ко-амоксциллин, фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>	"Атипичная" пневмония: макролид

При сахарном диабете возрастает частота инфекционно-воспалительных заболеваний. Например, достаточно распространенной является стафилококковая гнойничковая инфекция. Поэтому такие больные нередко получают различные курсы антибиотикотерапии. В результате у них даже эндогенная микрофлора имеет определенный уровень резистентности к «антибиотикам участкового терапевта».

С учетом изложенного лечение необходимо начинать с цефалоспоринов второй генерации, например с пероральных цефуроксима аксетила или цефаклора. Или с ко-амоксциллина, хотя на его фоне нередко возникает устойчивость со стороны ЖКТ. Если же пациент не может принимать лекарства внутрь, препараты той же группы вводят парентерально. При выборе между цефуроксимом или цефамандолом предпочтение следует отдавать последнему, как препарату с большей антистафилококковой активностью.



Другая особенность данного алгоритма - иная, чем в базовой схеме, интерпретация безуспешной стартовой терапии фторхинолонами. Если при обследовании «домашней» пневмонии принималось, что неудачное лечение этими средствами связано с недостаточной активностью против пневмококков, то здесь приходится учитывать вероятность того, что инфекция с высокой вероятностью может быть вызвана оксациллинрезистентными стафилококками. Соответственно, в случае грамположительной инфекции [после фторхинолона указан ванкомицин.

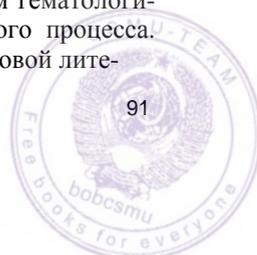
В случае диабетической нефропатии, приведшей к почечной недостаточности, следует обратить внимание на корректировку доз антибиотиков. При их правильном подборе (это детально расписано практически в каждом вкладыше и в справочниках) можно в ряде случаев использовать даже аминоклизины, несмотря на то, что одним из их побочных эффектов является нефротоксичность.

### Особенности антибиотикотерапии пневмоний при агранулоцитозе

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было	Цефалоспорины 2-й генерации + внутрь полимиксин + внутрь цiproфлоксацин
<b>Схема 2</b>	
Предшествующая антибиотикотерапия	Ванкомицин + карбапенем или цефепим + внутрь или си стемно цiproфлоксацин + внутрь полимиксин
Системный противогрибковый антибиотик	

Гематологи выделяют множество форм нарушения иммунитета. Некоторые из них могут сказываться на характере протекания бронхолегочной патологии. В частности, особенностью некоторых из них является частое возникновение пневмонии, вызванной *Pneumocista carina*, поэтому в схемы лечения таких больных следует добавлять ко-тримоксазол (Бисептол, Септрин). В данном же разделе хотелось бы остановиться на лечении пневмонии у больных с агранулоцитозом.

Существуют работы о том, что фактором риска возникновения инфекционно-воспалительных процессов является не просто снижение числа лейкоцитов по сравнению с нормой, а их падение ниже  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Часто агранулоцитоз сопровождается лихорадкой, происхождение которой установить проблематично. Она может возникнуть как под влиянием гематологического процесса, так и являться индикатором инфекционного процесса. В любом случае такие пациенты получают антибиотики. В мировой лите-



ратуре существует множество различных предложений по антимикробной терапии при агранулоцитозах, а значит, наиболее рациональные схемы пока не отработаны. Мы будем исходить из того факта, что пневмония при агранулоцитозе - основная причина смерти таких больных. Соответственно алгоритмы строятся таким образом, чтобы максимально эффективно бороться со всеми возможными патогенами.

Для того чтобы гарантировано подавить грамположительную микрофлору, необходимо давать ванкомицин, для перекрытия грамотрицательного спектра — карбапенем или цефепим. Также следует добавить противогрибковый препарат. В ряде публикаций описывают включение в схемы лечения амикацина, однако, в комбинации существенно повышается нефротоксическое действие и ванкомицина, и аминогликозида. Другой способ усиления антибиотикотерапии — назначение цiproфлоксацина. Необходимо оценить возможность его приема внутрь. Это позволит снизить вероятность транслокации грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку, из кишечника, а кроме того, цiproфлоксацин при приеме *per os* окажет и системное действие. Для того чтобы обеспечить в просвете кишечника активность против грамотрицательных бактерий, в том числе неферментирующих, внутрь назначается полимиксин, которые системно не применяются.

Из предыдущего абзаца следует, что больной с пневмонией на фоне агранулоцитоза должен принимать одновременно практически все антибиотики резерва. В связи с этим возникают два взаимосвязанных вопроса.

- *Первый:* насколько оправдана подобная массивная терапия?
- *И второй:* можно ли что-либо упростить?

Попробуем разъяснить свою позицию. Массивность назначений обусловлена тем, что терять уже нечего; по некоторым публикациям, критерием эффективности антибиотикотерапии служит, например, число больных, оставшихся в живых через две недели. В ряде работ приводят цифры, что до 70 % таких пациентов погибают. Что же касается возможных упрощений, то да, можно представить себе ситуацию, когда пациент с пневмонией на фоне агранулоцитоза получает цефалоспорин второй генерации или ко-амоксициллин с антисинегнойным аминогликозидом плюс противогрибковый препарат. При одном условии — он должен прийти из дома и ничего из антибактериальных препаратов ранее не принимать. Однако в большинстве случаев больному уже назначалась подобная упрощенная схема для профилактики инфекционных осложнений. И если на ее фоне возникает пневмония, то требуется та терапия резервными препаратами, которая описана выше.



## Антибиотикотерапия при деструктивных процессах в легких

В этом разделе обсуждается антибиотикотерапия неспецифических деструктивных заболеваний легких. С практической точки зрения целесообразно разделять острую деструктивную пневмонию и абсцедирующую пневмонию. Во втором случае заболевание длится достаточно долго для того, чтобы вокруг полости сформировалась капсула. Она ухудшает кровоснабжение патологического очага, и, соответственно, увеличивается вероятность участия в инфекционном процессе анаэробов. Кроме того, при длительной болезни выше вероятность предшествующего лечения антимикробными средствами, что требует модификации терапии.

### Антибиотикотерапия деструктивных пневмоний

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или ампициллин, бензилпенициллин, макролид	Оксациллин + гентамицин, цефалоспорины 2-й генерации + гентамицин; ко-амоксициллин + гентамицин	<i>Деструктивная пневмония на фоне полимерассоциированной инфекции: ванкомицин</i>
<b>Схема 2</b>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорин 1-й генерации	См. <i>Универсальная схема</i>	
<b>Схема 3</b>		
Цефалоспорины 2-й, 3-й, 4-й генерации, ко-амоксициллин, фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>	

При острой деструктивной пневмонии у детей и больных трудоспособного возраста основным патогеном является стафилококк. Поэтому если поступил пациент без предшествующей антибиотикотерапии, ему назначают препараты, активные против этого возбудителя. В центральной районной больнице часто эффективным будет оксациллин. В крупных городах, где участковые терапевты более широко применяют антибиотики (ампициллин, макролиды), в стационарах лечение начинают, как правило, с цефалоспоринов. Это может быть достаточно дешевый цефазолин или более дорогостоящие цефалоспорины второй генерации. Цефамандол более активен против стафилококков, чем цефуроксим. Хотя у указанной катего-



рии пациентов грамотрицательные бактерии редко участвуют в развитии деструкции в легких, тем не менее, в назначения можно добавить гентамицин. Если эмпирическая терапия оксациллином, цефазолином или цефалоспоридами второй генерации оказалась неэффективной, то лечение необходимо продолжать согласно алгоритму «Универсальная схема». В случае сохранения грамположительных патогенов он подразумевает использование ванкомицина.

Бывают клинические ситуации, когда ванкомицин целесообразно назначить сразу. Речь идет о деструктивных пневмониях у больных с подключичным катетером (или эндопротезами сосудов). Стартовая терапия гликопептидом обусловлена тем, что основные возбудители при полимерассоциированных инфекциях — коагулазоотрицательные стафилококки, которые примерно в 50 % случаев являются оксациллинрезистентными.

У другого контингента больных, а именно ослабленных людей старшего возраста, в частности, при хронической алкогольной интоксикации, этиологическим фактором острой деструктивной пневмонии нередко бывают клебсиеллы. Хотя нельзя исключить и стафилококки. Поэтому эмпирическая антибиотикотерапия должна сразу начинаться с цефалоспоринов второй генерации или ко-амоксциллина.

Отдельно следует обсудить возможность использования цефалоспоринов третьей генерации для эмпирической терапии острого деструктивного процесса в легких. Если подходить только с точки зрения спектра антимикробной активности, то эти препараты вполне можно использовать. Цефотаксим (Клафоран), цефтриаксон (Роцефин, Лонгачеф, Офрамакс) или цефоперазон (Цефобид, Дардум) перекрывают оксациллинчувствительные стафилококки, а против грамотрицательных возбудителей даже более активны, чем цефамандол или цефуроксим. Однако, как это уже неоднократно обсуждалось, цефалоспорины третьей генерации нередко (а карбапенемы — часто) приводят к селекции полирезистентной грамположительной микрофлоры. То есть врач своими назначениями ведет дело к тому, что для борьбы с энтерококками или оксациллинрезистентными стафилококками придется назначать ванкомицин (см. главу 5, *Карбапенемы*).

#### **Антибиотикотерапия абсцессов легких и эмпиемы плевры**

Если попытаться оценить вероятного возбудителя абсцедирующей пневмонии или эмпиемы плевры, то можно с уверенностью сказать, что микрофлора при этих заболеваниях смешанная. Грамположительная, грамотрицательная, анаэробная и, нередко, все одновременно. Поэтому для эмпирической антибиотикотерапии желательно применять цефалоспорины второй генерации или амоксициллин с клавулановой кислотой плюс аминогликозид плюс метронидазол. Плюс соблюдение основного принципа гнойной хирургии — дренирование очага тем или иным способом (начиная



от постурального дренажа и кончая торакальной операцией). Если стартовое лечение оказалось неэффективным, последующие назначения должны соответствовать алгоритму «сепсис» с добавлением метронидазола.

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было, или ампициллин, бензилпенициллин, макролид	Ко-амоксциллин + гентамицин; цефалоспорины 2-й генерации + гентамицин
<b>Схема 2</b>	
Оксациллин, амиоикс, цефалоспорины 1-й генерации	См. <i>Универсальная схема</i>
<b>Схема 3</b>	
Цефалоспорины 2-й, 3-й, 4-й генерации, ко-амоксциллин, фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>

И одно заключительное замечание, касающееся лечения деструктивных процессов в легких. Следует помнить о том, что участвовать в инфекционном процессе могут и грибы, и микобактерии туберкулеза. Необходимо исключить также образование полости в результате распада опухоли.

## Глава 13

### ***Особенности антибиотикотерапии пневмоний на фоне оперативных вмешательств***

Алгоритмы антибиотикотерапии в абдоминальной и гнойной хирургии, в урологии и гинекологии приведены в соответствующих разделах. Здесь же описывается назначение антимикробных препаратов для лечения послеоперационной пневмонии. При этом выделяются как общие подходы к терапии, справедливые после любого оперативного вмешательства, так и некоторые особенности, характерные для того или иного раздела хирургии. Специально хотелось бы обратить внимание читателей на то, что понятия «послеоперационная» пневмония и «госпитальная» пневмония не являются синонимами и рассматриваются отдельно. Потому что схемы выбора антибиотиков для них различаются.

#### **Принципы лечения послеоперационной пневмонии**

Основной принцип лечения послеоперационной пневмонии состоит в том, что спектр назначаемого антибиотика должен включать вероятные патогены как в легких, так и в очаге инфекции в месте хирургического вмешательства. Например, пневмония возникла на фоне ограниченного пери-



тонита, по поводу которого только что была сделана экстренная операция. Вероятные патогены в брюшной полости — кишечная палочка и другие энтеробактерии, энтерококки, анаэробы. В легких же можно ожидать, как это ни парадоксально, банальные пневмококки, гемофильную палочку и, реже что-нибудь типа кишечной палочки (вследствие транслокации грамотрицательных энтеробактерий из брюшной полости в системный кровоток и затем их вовлечения в патологический процесс в легких). Ведь больной только что поступил «по скорой помощи», антибиотиков не получал, поэтому возбудителями являются его собственные эндогенные микробы, которые обитают в ЖКТ и в легких. Без особой резистентности. А пневмония развилась не в результате высокой вирулентности микроорганизмов, а потому, что у ослабленного пациента из-за неадекватного обезболивания возникла гиповентиляция и, соответственно, нарушение микроциркуляции в легких. Давно известно, что лучший способ борьбы с послеоперационным пневмониями в отделениях абдоминальной хирургии, во-первых, хорошее обезболивание, во-вторых, раннее вставание. Простые ампициллин с гентамицином в данном случае обеспечат лечение и локального перитонита, и пневмонии. Более надежно в этой комбинации заменить ампициллин на прелараты, активные против (З-лактамазапродуцирующих штаммов. То есть на ко-амоксициллин или цефалоспорин второй генерации.

Другая ситуация - пневмония на фоне разлитого перитонита, который уже безуспешно пытались лечить. Например, сначала ампициллином с гентамицином, а затем цефалоспорином третьей генерации (цефотаксимом, цефоперазоном, цефтриаксоном). В условиях, когда хирургическое пособие и комплекс интенсивных мероприятий выполнен адекватно, тяжесть абдоминального процесса связана именно с устойчивостью микрофлоры. После предшествующего лечения вышеуказанными антибиотиками патогенами могут быть энтерококки (вероятно, *E. Jaecium*, он более резистентный), оксациллинрезистентные стафилококки, резистентные энтеробактерий (серрации, энтеробактер) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (синегноинная палочка, ацинетобактер). Наиболее эффективное эмпирическое назначение по поводу такого абдоминального сепсиса — ванкомицин с ципрофлоксацином или цефтазидимом (плюс метронидазол). При устойчивости к ципрофлоксацину или цефтазидиму ванкомицик можно комбинировать с карбапенемом или цефепимом\*. А где же тут пневмония? Наверное, о ней на фоне ванкомицина с ципрофлоксацином (карбапенемом, цефепимом) и метронидазолом можно особенно не беспокоиться. Подобное лечение эффективно против всех возможных возбудителей, в том числе локализующихся и в легких. Когда (если) больной встанет и пойдет - пневмония разрешится.

\* Монотерапия этими антибиотиками с высокой вероятностью может привести к энтерококковому сепсису, при котором все равно потребуются ванкомицин.



Именно необходимость учитывать патогены из области оперативного вмешательства и составляет принципиальное отличие «послеоперационной пневмонии» от «госпитальной». При последней далеко не всегда требуется задумываться, например, о микрофлоре мочевыводящих путей или кишечника. Хотя бывают ситуации, когда выбор антибиотика определяется именно бронхолегочным процессом. Например, в некоторых отделениях хирургии после аппендэктомии не принято назначать antimicrobные средства. Однако, например, у пациентки 60 лет с сахарным диабетом второго типа (на фоне ожирения) после успешной операции развилась пневмония. Можно ли здесь игнорировать операционное поле как источник инфицирования? Если исключить возможность стафилококкового нагноения Баки, потому что хирург — высокопрофессиональный оператор, то, скорее всего, да. А пневмонию? Наверное, нет. Более того, согласно алгоритмам антибиотикотерапии у пожилых и у больных сахарным диабетом, в этом случае потребуется не ампициллин с гентамицином, а более мощные цефалоспорины второй генерации. Кстати, они же минимизируют риск раневой инфекции.

### **Антибиотикотерапии пневмонии в отделении абдоминальной хирургии**

<b>Предшествующая антибиотикотерапия</b>	<b>Рекомендации</b>
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было, или ампициллин + гентамицин	Ко-амоксициллин (или цефалоспорины 2-й генерации) + гентамицин
<b>Схема 2</b>	
Цефалоспорины, ко-амоксициллин, фторхинолоны	Ванкомицин + ципрофлоксацин (или цефтазидим, карбапенемы, цефепим)
i	+ метронидазол

Алгоритмы антибактериальной терапии пневмонии в отделении абдоминальной хирургии практически уже проанализированы выше. Тем не менее, повторим вкратце. Если пневмония возникла после операции у пациента, ранее не получавшего антибиотика, или использовались ампициллин с гентамицином, то достаточно эффективной окажется комбинация ко-амоксициллина или цефалоспорины второй генерации с гентамицином. Плюс метронидазол по поводу инфекционного процесса в брюшной полости.

Если же больному проводилась длительная антибиотикотерапия, то необходимо применять антибиотики резерва. Против грамположительных возбудителей (энтерококков, оксациллинрезистентных стафилококков) используется ванкомицин, против грамотрицательных — те препараты, в



спектр действия которых входят неферментирующие грамотрицательные бактерии (цефтазидим, ципрофлоксацин, карбапенемы, цефепим). Хотя амикацин является мощным антисинегнойным антибиотиком, желательнее воздержаться от его назначения (и любого другого аминогликозида) вместе с ванкомицином, поскольку такое сочетание нефротоксично.

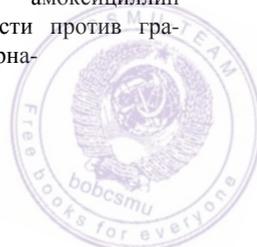
## Антибиотикотерапия пневмонии в отделении урологии

### Антибиотикотерапия пневмонии на фоне пиелонефрита или мочекаменной болезни

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или бензилпенициллин, макролид	Ампициллин + гентамицин	<i>Группа риска:</i> ко-амоксиклав (или цефалоспорины 2-й генерации) + гентамицин
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксиклав (цефалоспорины второй генерации) + гентамицин	
<b>Схема 2</b>		
Оксациплин, ампиокс, цефалоспорины первой генерации	См. <i>Универсальная схема</i>	
<b>Схема 3</b>		
Цефалоспорины 2-й, 3-й, 4-й генерации или ко-амоксиклав, фторхинолон	См. <i>Универсальная схема</i>	

Стартовая терапия пиелонефритов должна быть направлена против основных возбудителей этой патологии: кишечной палочки, энтерококков, клебсиеллы, реже стафилококков. Ампициллин с гентамицином активны против «домашних», не резистентных штаммов указанных патогенов. Эти же антибиотики эффективны и в отношении патогенов, вызывающих «домашнюю» пневмонию — пневмококков и гемофильной палочки. Однако пневмония у физически крепких пациентов молодого или среднего возраста после оперативного вмешательства по поводу мочекаменной болезни возникает редко. Чаще она бывает либо у пожилых больных, либо у пациентов с различными факторами риска, например с сахарным диабетом.

Поэтому при возникновении пневмонии лучше использовать более активные препараты, но с тем же антимикробным спектром (кишечная палочка, энтерококки, клебсиелла, пневмококки, гемофильная палочка, стафилококки). Этим требованиям полностью отвечает амоксициллин с клавулановой кислотой, к которому для усиления активности против грамотрицательной микрофлоры следует добавить гентамицин. Альтерна-



тивной ко-амоксциллина являются цефалоспорины второй генерации. (Они высокоэффективны при «домашних» пневмониях и при эмпирической терапии пиелонефритов, хотя официально считается, что не действуют на энтерококки (вместе с аминогликозидом\*... может, и действуют). Отдавать предпочтение цефалоспорины второй генерации, а именно, цефамандолу, 'следует при высоком риске стафилококковой инфекции. То есть при пиелонефрите с пневмонией на фоне сахарного диабета или же при гнойном пиелонефрите (апостематоз, карбункул почки). Напоминаем, что фторхинолоны, которые широко используются в урологии, неактивны против пневмококков и энтерококков, поэтому мы не рекомендуем их назначать для стартовой эмпирической терапии пневмонии на фоне пиелонефрита.

При неэффективности стартовой схемы или же при развитии пневмонии на фоне антибиотикотерапии резервными препаратами лечение следует продолжать в соответствии с алгоритмом «Универсальная схема».

**Антибиотикотерапия пневмонии в урологии у больных с мочевыми катетерами**

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Фторхинолоны, аминогликозид	Ципрофлоксацин или антисинегнойный аминогликозид + ко-амоксциллин или цефалоспорин 2-й генерации
<b>Схема 2</b>	
Цефтазидим, карбапенемы, цефепим	Ванкомицин + цефтазидим (или карбапенемы, цефепим)
<b>Схема 3</b>	
Цефалоспорины 2-й генерации или ко-амоксциллин + ципрофлоксацин (или аминогликозид)	См. <i>Универсальная схема</i>

Часто в отделениях урологии лежат пациенты с различного рода катетерами. На катетерах любит жить синегнойная палочка и ее родственники. Как правило, здесь не происходит генерализации инфекции и с ней удается справиться при восстановлении естественного пассажа мочи после удалении трубки. Естественно, такие пациенты получают антисинегнозные препараты. Это фторхинолон и, реже, цефтазидим. Еще реже - тобрами-

\* У микробиологов есть специальное понятие — энтерококки с высоким уровнем резистентности к гентамицину. Именно такие энтерококки не ответят на назначение комбинации аминогликозида с цефалоспорином второй генерации, но их не много.



цин, амикацин или карбапенемы. Если пневмония возникла на фоне анти-синегнойной терапии цiproфлоксацином или аминогликозидом, то, как это не парадоксально, возбудителем может быть банальный пневмококк. Поэтому прежде чем назначать карбапенемы или ванкомицины, в схему лечения следует ввести амоксициллин с клавулановой кислотой или цефалоспорины второй генерации, не отменяя антисинегнойный препарат\* (Формально против пневмококков эффективен и бензилпенициллин. Однако никто не берется утверждать, что в инфекционном процессе кроме синегнойной палочки на катетере и пневмококка в легких не участвуют другие микробы. Поэтому лучше дать антибиотики более широкого спектра.)

Если же воспаление в легких развилось после назначения цефтазида, карбапенемов или же продолжается после добавления к цiproфлоксацину вышеупомянутых р-лактамов, то речь идет о суперинфекции. Цефтазидим или карбапенемы, скорее всего, привели к селекции устойчивой грамположительной микрофлоры (энтерококков или оксациллинрезистентных стафилококков). Значит, к антисинегнойному антибиотику требуется добавить ванкомицин. Суперинфекция может быть грибковой этиологии, реже за счет резистентных грамотрицательных патогенов.

Л вот в случае подлеченности цiproфлоксацином, цефалоспорином второй генерации или ко-амоксициллином априори предполагать характер возбудителей нельзя и, соответственно, трудно выбрать антибиотик эмпирически. Здесь требуется помощь микробиологов, которые должны сказать, грамположительный или грамотрицательный патоген повинен в инфекции. Если же микробиологическое исследование невозможно и эмпирического назначения избежать не удастся, надо заменить текущую терапию ванкомицином в комбинации с карбапенемом или цефепимом. В общем, смотри алгоритм «Универсальная схема».

**Антибиотикотерапия пневмонии  
на фоне урологических реконструктивных операций**

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема продолжения</b>	
Цефалоспорины второй генерации или ко-амоксициллин + аминогликозид	См. <i>Универсальная схема</i>

Реконструктивные пластические операции в урологии весьма трудоемки и требуют высокой техники от оператора. Поэтому для сохранения р<sup>А</sup>

\* Скоро на рынок выйдут новые фторхинолоны (спарфлоксацин, грепафлоксацин). Они обладают активностью против пневмококков и грамотрицательных бактерий. У них также есть антисинегнойная активность, хотя и несколько меньшая, чем у цiproфлоксацина. Однако делать прогнозы об их реальном использовании при пневмониях в отделениях урологии пока преждевременно.



зультатов столь ювелирной работы предусмотрена профилактика послеоперационных осложнений с применением комбинации цефалоспоринов второй генерации или ко-амоксциллина с антисинегнойным аминогликозидом (тобрамицин). Такое назначение сведет к минимуму и риск развития уроинфекции, и инфекции в области операции, и послеоперационной пневмонии. К тому же эта схема достаточно безопасна с точки зрения селекции резистентной микрофлоры и не относится к разряду дорогостоящих. В тех редких случаях, когда пневмония все-таки возникнет, ее следует лечить антибиотиками резерва согласно алгоритму 'Универсальная схема».

### Терапия пневмонии в отделении сосудистой хирургии

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1 (пневмония без признаков генерализации инфекции)</b>	
Не было, или оксациллин, цефазолин	Цефалоспорин 2-й генерации (или ко-амоксциллин) + гентамицин
<b>Схема 2-ая (признаки генерализации инфекции на фоне эндопротезов или катетеров)</b>	
Не было, или оксациллин, цефазолин	Ванкомицин + неантисинегнойный
<b>Схема 3-ья</b>	
Цефалоспорины 2-й генерации или ко-амоксциллин	См. Универсальная схема

Основной патоген, для борьбы с которым назначаются антибиотики в сосудистой хирургии, — стафилококк. В связи с этим большинство пациентов должны профилактически или с лечебной целью получать оксациллин или цефазолин. Однако недостатком данных препаратов является слабая активность против гемофильной палочки и другой грамотрицательной микрофлоры. Поэтому если возникла пневмония, но отсутствуют другие признаки генерализации стафилококковой инфекции, то можно назначить цефалоспорины второй генерации. Они активны в отношении «домашних» грамотрицательных возбудителей. Сходными свойствами обладает амоксициллин с клавулановой кислотой, хотя на его фоне чаще возникают расстройства ЖКТ. У пациентов группы риска (сахарный диабет, другие сопутствующие заболевания) профилактическую антибиотикотерапию, не дожидаясь пневмонии, лучше сразу начать с цефалоспоринов второй генерации. Наиболее экономичный вариант - пероральные цефаклор или цефуроксим аксетил. К р-лактамам антибиотикам для усиления их активности против грамотрицательных микроорганизмов добавляется гентамицин.

Если терапия цефалоспоринами второй генерации или ко-амоксциллином оказалась безуспешной, то лечение продолжается согласно алгорит-



му «Универсальная схема». В соответствии с ним при грамположительной инфекции необходимо назначать ванкомицин. Потому что стафилококки уже являются оксациллинрезистентными штаммами. К нему для перекрытия грамотрицательного спектра можно добавить цефотаксим. А в случае резистентной грамотрицательной инфекции применяют цефтазидим с антисинегнойным аминогликозидом, карбапенем, цiproфлоксацин или цефепим.

Иногда ванкомицин целесообразно назначить немедленно, не дожидаясь бактериологических результатов. Речь идет о признаках системной воспалительной реакции (гектическая лихорадка, очаги деструкции в легких) на фоне эндопротезов сосудов. Дело в том, что основные патогены при полимерассоциированных инфекциях — коагулазоотрицательные стафилококки, например эпидермальный. Среди них доля оксациллинрезистентных штаммов достигает 50 %. Кстати, то же правило — немедленно назначить ванкомицин — вступает в действие и при генерализации инфекции на фоне подключичного катетера, дренажей в нейрохирургии или бактериального эндокардита протезированного клапана сердца.

### Антибиотикотерапия пневмонии в отделении гнойной хирургии

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема антибиотикотерапии пневмонии при стрептококковых и стафилококковых инфекциях</b>		
Оксациллин, цефазолин, цефалексин, бензилпенициллин, макролид	Цефалоспорины 2-й генерации (или ко-амоксиклавлин) + аминогликозид	
<b>Схема антибиотикотерапии пневмонии при хроническом остеомиелите</b>		
Цiproфлоксацин	"Домашняя" пневмония: цiproфлоксацин + цефазолин или макролид	Госпитальная пневмония: см. Универсальная схема
<b>Схема при инфекциях аноректальной области</b>		
Ампициллин + гентамицин	См. Пневмония в абдоминальной хирургии	

В отделении гнойной хирургии по этиологическому признаку следует выделять три основные категории заболеваний. Это стафилококковые поражения (панариции, флегмоны, маститы, остеомиелиты), стрептококковые инфекции (рожистые воспаления) и гнойные процессы аноректальной области, при которых высеваются кишечная палочка, энтерококк, стафилококки, анаэробы (параректальные абсцессы, свищи и так далее). Для каждой из этих патологий существует собственная стартовая схема антибиотикотерапии, но при возникновении пневмонии есть много общих закономерностей в выборе противомикробных средств.



Рожистые воспаления можно лечить бензилпенициллином, пероральным цефалексином или макролидами (даже эритромицином), цефазолином, а при стафилококковых инфекциях рекомендуется использовать оксациллин или тот же цефазолин. Все эти антибиотики недостаточно активны против гемофильной палочки, которая является частым возбудителем пневмоний даже в стационарах. Поэтому при возникновении воспалительного процесса в легких рекомендуемая замена — комбинация гентамицина с цефалоспорином второй генерации или ко-амоксциллином. При неэффективности данных препаратов следует обратиться к алгоритму «*Универсальная схема*».

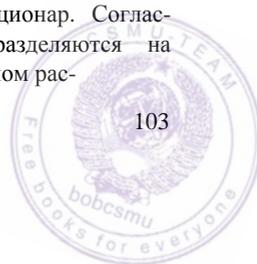
В схемах лечения остеомиелита на определенном этапе в качестве антистафилококкового препарата фигурирует ципрофлоксацин. (Только здесь, во всех других местах это — антибиотик «грамотрицательного резерва».) У него есть пробел в антимикробном спектре — пневмококки. Поэтому прежде чем подозревать «госпитальную» пневмонию, следует реально оценить клиническую картину. Может быть, больной последние десять лет остеомиелит ничем не лечил, все эти годы работал, при госпитализации продолжал гулять на больничном дворе. И вдруг после раннего апрельского загара у него развилась пневмония... В таком случае можно попробовать на 2-3 дня добавить к терапии ципрофлоксацином антибиотик, в спектр которого входят пневмококки (цефазолин, макролид). Если процесс в легких будет разрешаться — продолжать лечение. В других клинических ситуациях необходимо подозревать госпитальную микрофлору и использовать соответствующие препараты резерва.

Базовыми антибиотиками для терапии гнойной патологии в аноректальной области служат ампициллин с гентамицином. Такая комбинация перекрывает и пневмококки, и гемофильную палочку. Поэтому «домашние» пневмонии на фоне такого лечения возникают редко. Если инфекционно-воспалительный процесс в легких все-таки есть и не разрешается при текущей антибиотикотерапии, необходимо использовать алгоритмы из схемы лечения пневмонии в абдоминальной хирургии. Ведь патогены в проктологии и при перитонитах одни и те же.

## **Глава 14**

### **«Госпитальная», или «нозокомиальная» пневмония**

Еще раз повторим определение ВОЗ «госпитальной» инфекции (и пневмонии): это тот инфекционно-воспалительный процесс, который возник не ранее чем через 48 часов после поступления больного в стационар. Согласно последним установкам, «госпитальные» пневмонии подразделяются на две категории, «ранние» и «поздние». Однако при более внимательном рас-

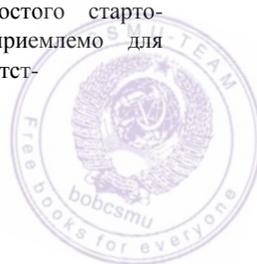


Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или ампициллин, макролиды, линкомицин, клиндамицин	Цефалоспорины 2-й генерации, ко-амоксициллин, ампициллин + гентамицин, цефазолин + гентамицин, макролид (если не использовался ранее)	
<b>Схема 2</b>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины 1-й генерации	См. <i>Универсальная схема</i>	<i>Атипичная пневмония:</i> макролид
<b>Схема 3</b>		
Цефалоспорины 2-й, 3-й, 4-й генерации, ко-амоксициллин, фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>	<i>Атипичная пневмония:</i> макролид
± флюконазол		

смотрении оказалось, что нам в данном разделе описывать практически нечего. Потому что алгоритмы лечения «ранних» «госпитальных» пневмоний совпадают с теми, что приведены в разделе о «домашней» пневмонии. А назначения при «поздней» «госпитальной» пневмонии рассмотрены в главах 9 — 13.

### **Рекомендации Американского торакального общества**

В качестве дополнительной проверки предлагаемых схем лечения «госпитальной» пневмонии можно сопоставить их с Руководством Американского торакального общества (оно переведено на русский язык [17]). Оказалось, что разные исходные предпосылки в конечном итоге ведут к сходным схемам терапии. Одно из отличий в препаратах заключается в том, что в настоящей книге антианаэробным средством является не клиндамицин, а метронидазол. (Клиндамицин достаточно часто вызывает нарушения микроэкологии ЖКТ, вплоть до псевдомембранозного колита.) Вторых, за океаном более широко рекомендуются антисинегнойные пенициллины в комбинации с ингибиторами р-лактамаз, например пиперациллин/тазобактам. Из наших алгоритмов они исключены, потому что по эффективности уступают карбапенемам, а их цена в России равняется стоимости последних (см. главу 5, *Карбенициллин, пиперациллин*). В третьих, некоторые американские алгоритмы при высоком риске стафилококковой инфекции (например, при пневмонии на фоне сахарного диабета) предусматривают сначала назначить ванкомицин, а потом, в случае чувствительности к оксациллину, отменить гликопептид. Возможно, терапевтически это эффективней, чем назначение более простого стартового антибиотика, однако дороже и, соответственно, малоприменяемо для отечественных условий. Выражение «возможно» подразумевает отсутст-



[вие конкретных фактов. Кроме того, в данной ситуации стартовое назначение ванкомицина (даже если было бы обосновано терапевтически и экономически) противоречит принципу предотвращения селекции устойчивой микрофлоры. Наверное, здесь уместно напомнить, что в некоторых клиниках США доля ванкомицинрезистентных штаммов среди энтерококков уже сегодня достигает 20 %.

### **«Группы риска» или «предшествующая антибиотикотерапия»?**

Более существенными, чем расхождения в наборе антибиотиков, представляются различия в исходных предпосылках, заложенных в Руководстве Американского торакального общества и в алгоритмы настоящей книги. Рекомендации торакального общества базируются на выделении групп риска больных. Например, учитываются сроки развития пневмонии после [поступления в стационар, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков или стероидов. Это позволяет с некоторой вероятностью указать на предполагаемого возбудителя. В наших же алгоритмах оценка вероятного возбудителя базируется не только на факте, например, наличия сахарного диабета, абдоминальной операции или предыдущей антибиотикотерапии. Принципиально важным является конкретное влияние ранее назначенных противомикробных средств.

Если при том же диабете пациент последние месяцы не получал ничего эффективнее ампициллина, то, в отличие от американских рекомендаций, мы считаем, что при пневмонии у него вполне можно использовать цефалоспорины второй генерации. Ванкомицин же остается лишь для тех случаев, когда предполагается наличие оксациллинрезистентности стафилококков. Это и дешевле, и позволяет уменьшить «селекционное давление» антибиотиков резерва на микрофлору.

Можно проанализировать и другой пример — такой фактор риска из рекомендаций торакального общества, как длительное пребывание больного в блоке интенсивной терапии. Да, конечно, существует вероятность того, что в таком отделении циркулирует конкретный полирезистентный штамм стафилококка или синегнойной палочки. В условиях, когда обслуживающий персонал пользуется вафельными полотенцами вместо бумажных, один больной заражается от другого при «помощи» медиков. Вроде бы, задача для больничного эпидемиолога.

Однако в каждой больнице все видят собственными глазами, что эти реанимационные штаммы не вызывают заболевание у врача или медсестры. (Если недостаточно аргументированно выглядит ссылка на то, с чем сталкиваемся каждый день, можно указать, например, весьма обстоятельную отечественную работу, в которой показано, что медицинский персонал не является носителем полирезистентных штаммов, вызвавших гнойно-сеп-



тические осложнения с летальным исходом [18].) И вовсе не потому, что у медиков иммунитет нормальный, а у пациентов ослабленный. Молодой джентльмен, поступивший в бессознательном состоянии после автокатастрофы на джипе «Гранд Чероки», тоже имеет хороший иммунитет. Дело в том, что полирезистентные патогены с биохимической точки зрения - глубоко несчастные мутанты, искалеченные антибиотиками и способные выжить только в том случае, если нет конкуренции со стороны нормальной микрофлоры.

Поэтому фактором риска является не само пребывание в отделении интенсивной терапии, как указано в рекомендациях торакального общества, а то, что по факту поступления в реанимацию больному обязательно вводят «антибиотик широкого спектра», например цефалоспорин третьей генерации. Последний устраняет нормальных микробов — конкурентов резистентных штаммов. В качестве иллюстрации можно привести известный факт, что в одной и той же больнице уровень резистентности патогенов в кардиореанимации бывает существенно ниже, чем в «общей» реанимации при сходной частоте инвазивных методов. Одно из возможных объяснений - кардиологи значительно аккуратнее назначают антибиотики, да и те ампициллин с гентамицином при «застойных» пневмониях.

Поскольку каждый антибиотик по-своему способствует селекции устойчивых микроорганизмов, можно предложить множество схем лечения «госпитальных» пневмоний (да и любой инфекции). Даже если «факторы риска» совпадают с таковыми из рекомендаций Американского торакального общества, принципиально важно то, что приведенные в книге алгоритмы учитывают конкретное влияние предшествующих антимикробных средств. Так, в случае грамотрицательной инфекции после цефазолина может быть эффективен цефотаксим, а не наоборот. После цефотаксима — цефтазидим, после цефтазидима — карбапенем или цефепим, после карбапенема или цефепима — ципрофлоксацин или амикацин (или, крайне редко, ко-тримоксазол).

Простое же указание фактора риска — «предшествующая антибиотикотерапия», или «длительное пребывание в блоке интенсивной терапии», или «абдоминальная операция» — с нашей точки зрения, слишком расплывчато и не позволяет выбрать из множества препаратов единственный. Тот, который обеспечит оптимальную терапевтическую и экономическую эффективность лечения и при этом не приведет к возникновению в отделении эпидемиологической вспышки *Stenothrophomonas maltophilia* (которая продуцирует металлозависимые р-лактамазы, разрушающие и карбапенемы, и цефепим и тем более все остальные р-лактамы без исключения).



## Глава 15

### Алгоритмы антибиотикотерапии бронхитов

#### Антибиотикотерапия острых бронхитов\*

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
Не было, бензилпенициллин	Азитромицин (другие макролиды)
Макролид	Цефалоспорины второй генерации; ко-амоксиклав; ампициллин + гентамицин; цефазолин + гентамицин
Цефазолин, цефалексин, ампициллин, гентамицин, ко-тримоксазол	Макролид или цефалоспорины 2-й генерации; ко-амоксиклав; ампициллин + гентамицин; цефазолин + гентамицин

При острых бронхитах бактериальными возбудителями являются те же пневмококки, гемофильная палочка и внутриклеточные микроорганизмы, что и при «домашних» пневмониях. Поэтому алгоритмы антибиотикотерапии обоих клинических состояний весьма сходны (см. главу 10, «Домашние» пневмонии, схема 1), за одним исключением. В случае острого бронхита лечение должно начинаться с макролида. Это связано с тем, что р-лактамы не активны против внутриклеточных патогенов, которые здесь являются частым этиологическим фактором. Правда, уже упоминалось, что существует расхождение между эффективностью терапии и диагностикой хламидий и микоплазм (см. главу 1, *Внутриклеточные возбудители*). На практике это проявляется тем, что острые бронхиты нередко успешно лечатся комбинацией гентамицина с ампициллином или цефазолином, цефалоспорины второй генерации, амоксициллином с клавулановой кислотой.

Тем не менее, при острых бронхитах макролиды выдвигаются на первое место по еще одной причине. Это позволяет предотвратить резистентность к тем антибиотикам, которые используются при лечении других состояний. Так, ампициллин с гентамицином и ко-амоксиклав являются оптимальными стартовыми антибиотиками в абдоминальной хирургии, при пиелонефритах и в гнойной хирургии промежностной области. Цефалоспорины второй генерации применяются для стартовой терапии жизнеугрожающих состояний и при более легкой патологии, но у больных группы риска. Если ограничить использование р-лактамов при острых бронхитах, когда вместо них можно применять макролиды, то они дольше сохранят

\* Необходимо учитывать, что далеко не во всех случаях при остром бронхите назначают антибиотики. Приведенные в данном разделе рекомендации относятся к тем ситуациям, когда решение использовать антибактериальные препараты уже принято. На основании каких именно критериев это решение принято, в книге не обсуждается.



свою эффективность там, где замену для них найти трудно. А макролиды, кроме как при «домашней» инфекции дыхательных путей, ни в одном из алгоритмов не встречаются.

Среди макролидов благодаря повышенной активности против *Haemophilus* предпочтение следует отдавать азитромицину (Сумамед). Удобно и то, что он назначается короткими курсами. Если же лечение макролидом оказалось неэффективным, то схемы продолжения терапии должны быть направлены против гемофильных палочек. Этому условию отвечают цефалоспорины второй генерации, амоксициллин с клавулановой кислотой, гентамицин вместе с ампициллином или цефазолином.

Еще раз хотим обратить внимание на то, что было написано при обсуждении пневмоний: ампициллин, гентамицин, цефазолин, цефалексин в качестве монотерапии при «домашней» бронхолегочной патологии часто неэффективны. Еще один препарат, в отношении которого тоже уже были даны негативные оценки — ко-тримоксазол (Бисептол, Септрин). Даже среди пневмококков, которые в 95 % случаев чувствительны к бензилпенициллику, до 50 % штаммов могут быть устойчивы к ко-тримоксазолу. Если же перечисленные средства назначались и больной (вполне прогнозируемо) не ответил на лечение, существует два варианта продолжения лечения. Первый - назначить макролиды против внутриклеточных патогенов. Второй - использовать схемы антибиотикотерапии против гемофильной палочки.

При выборе антибиотиков из экономических соображений предпочтение следует отдавать пероральным препаратам. Макролиды и цефалоспорины наиболее хорошо переносятся больными, тогда как при назначении гмпициллина или ко-амоксициллина у больных значительно чаще возникают расстройства со стороны ЖКТ.

### Антибиотикотерапия обострений хронических бронхитов

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
Не было, или ампициллин, бензилпенициллин, макролид	Цефалоспорины 2-й генерации (или ко-амоксициллин; ампициллин + гентамицин; цефазолин + гентамицин)

При обострении хронических бронхитов внутриклеточные патогены существенной роли не играют. Здесь основными возбудителями являются пневмококки, гемофильная палочка и некоторые другие грамотрицательные бактерии. Большинство макролидов при лечении этой патологии не могут быть антибиотиками первого выбора из-за слабой активности против гемофильной палочки. (Согласно официальным аннотациям к препаратам среди макролидов против *Haemophilus* без оговорок может использоваться только азитромицин). Поэтому при лечении обострений хронических бронхитов наиболее оптимальным решением, в том числе по экономии



чности, будет пероральный прием цефалоспоринов второй генерации или амоксициллина с клавулановой кислотой. Если пациент не может принять лекарства внутрь по каким либо причинам, допустимо парентеральное введение антибиотиков той же группы либо комбинации ампициллина или цефазолина с гентамицином.

В очередной раз укажем на то, что использование фторхинолонов в качестве эмпирической терапии бронхолегочной патологии может привести к неудаче. Даже ципрофлоксацин малоактивен против пневмококков — наиболее распространенных возбудителей острых и хронических бронхитов и «домашних» пневмоний. Вскоре на российский рынок выходят фторхинолоны с антипневмококковой активностью, например грепафлоксацин (Раксар). Подобные препараты могут являться высокоэффективными средствами для стартовой терапии бронхолегочной патологии у больных группы риска, в частности, у пожилых. Однако бесконтрольное массовое использование фторхинолонов у других пациентов нежелательно. Из-за полной перекрестной резистентности внутри группы фторхинолоны способны утратить свое значение антибиотиков резерва для борьбы с полирезистентной жизнеугрожающей инфекцией в отделениях интенсивной терапии.

## **Глава 16**

### ***Алгоритмы антибиотикотерапии в гнойной хирургии***

#### **Стрептодермии, рожистые воспаления**

<b>Предшествующая антибиотикотерапия</b>	<b>Рекомендации</b>
Не бы/го, аминогликозиды, фторхинолоны бензилпенициллин (или макролид)	Цефазолин; цефалексин; цефадроксил;

Поскольку возбудителями данной патологии являются стрептококки, чувствительные ко всему (кроме аминогликозидов и фторхинолонов), то больному можно назначить даже бензилпенициллин. Однако его инъекции надо делать 6 раз в день. Цефазолин можно вводить 2 раза в сутки. Л еще проще и дешевле дать больному пероральные антибиотики: макролиды, цефалексин или цефадроксил. Правда, с позиции долговременной политики предотвращения резистентности макролиды лучше оставить в качестве препаратов для лечения острой инфекции дыхательных путей. Так, в Финляндии удалось снизить резистентность к макролидам за счет прекращения их использования при инфекциях кожи и мягких тканей.



## Фурункулез, флегмоны, маститы, постинъекционные абсцессы

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или бензилпенициллин, макролид, линкомицин, ампициллин	Оксациллин, цефазолин, внутрь: цефалексин	<i>Группа риска:</i> цефалоспорины 2-й генерации; ко-амоксиклillin
<b>Схема 2</b>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины, ко-амоксиклillin	См. <i>Универсальная схема</i>	

В подавляющем числе случаев возбудителем при перечисленных заболеваниях являются стафилококки. Более 70 % штаммов этих микробов продуцируют пенициллиназы, разрушающие бензилпенициллин и ампициллин. Поэтому стартовая антибиотикотерапия указанных инфекций мягких тканей должна начинаться с пенициллиназоустойчивых антибиотиков. Это может быть оксациллин или цефазолин. В ряде случаев при угрозе генерализации инфекции у больных группы риска, например при массивной флегмоне на фоне сахарного диабета, целесообразно сразу назначать цефалоспорины второй генерации. Наиболее активным цефалоспорином в отношении стафилококков является цефамандол. Если подобная терапия оказывается неэффективна, лечение следует продолжать согласно алгоритму «Универсальная схема». В этой схеме для борьбы с оксациллинрезистентными (цефазолинрезистентными, аминогликозидрезистентными, да и вообще полирезистентными) стафилококками предусматривается использование ванкомицина.

Назначать при стафилококковой инфекции цефалоспорины третьей генерации не следует. Они более активны, чем указанные в алгоритме препараты, в отношении грамотрицательной микрофлоры. Однако в данном случае этого, во-первых, не требуется (стафилококки — грамположительные микробы), во-вторых, применение цефалоспоринов третьей генерации часто ведет к развитию суперинфекции полирезистентными грамположительными бактериями, а именно энтерококками и оксациллинрезистентными стафилококками. Необоснованно назначая Клафоран, Дардум, Роцефин или Фортум, врач собственными усилиями доводит дело до необходимости вводить ванкомицин. Это же справедливо и для карбапенемов (см. главу 5, *Карбапенемы*). Кроме того, цефалоспорины третьей генерации менее активны даже против оксациллинчувствительных стафилококков, чем цефалоспорины предыдущих первой и второй генераций.



## Остеомиелиты

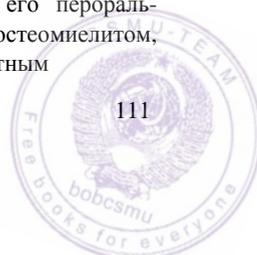
Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или бензилпенициллин, макролид, линкомицин, ампициллин	Цефалоспорины 1-й генерации (или оксациллин + гентамицин)	<i>Группа риска:</i> цефалоспорины 2-й генерации
<b>Схема 2</b>		
Цефалоспорины	<i>Местный процесс:</i> ципрофлоксацин ± метронидазол	<i>Группа риска или генерализация:</i> ванкомицин
<b>Схема 3</b>		
Ципрофлоксацин, ванкомицин	<i>См. Универсальная схема</i>	

### Схема 1

Причиной остеомиелита тоже являются стафилококки. Поэтому с точки зрения микробиологии необходимо использовать подходы к антибиотикотерапии, которые уже были описаны в предыдущем разделе. Однако при лечении остеомиелита есть и две особенности. Первая обусловлена тем, что из-за локализации патологического процесса в костной ткани некоторые препараты, в частности оксациллин, не всегда создают адекватные концентрации в очаге инфекции. (Хотя в педиатрии при гематогенных остеомиелитах оксациллин с гентамицином применяют достаточно успешно.) В связи с этим оптимальным по цене и эффективности стартовым лечением остеомиелита представляются цефалоспорины первой генерации — пероральный цефалексин или инъекционный цефазолин. В случае процесса, протекающего с выраженной интоксикацией и признаками генерализации инфекции, особенно у пациентов группы риска (сахарный диабет, пожилой возраст), можно использовать цефалоспорины второй генерации, предпочтительней цефамандол.

### Схемы 2, 3

Вторая особенность лечения остеомиелита состоит в измененном продолжении терапии. Если очаг инфекции невелик, признаки интоксикации отсутствуют, а стартовая терапия цефалоспоринами оказалась неудачной, то сразу переходить на ванкомицин не надо. Можно попробовать назначить фторхинолон, а именно ципрофлоксацин, внутрь. (В педиатрии фторхинолоны запрещены!) Он великолепно проникает в костную ткань, эффективен против многих штаммов оксациллинрезистентных стафилококков (если не массово не использовался в данном отделении), его пероральные формы весьма доступны по цене. Поскольку больных с остеомиелитом, которые не ответят на лечение цефалоспоринами в сочетании с грамотным



хирургическим пособием, набирается немного, то ципрофлоксацин будет использоваться лишь изредка. Соответственно можно не опасаться роста резистентности стафилококков к этому препарату. Недостатком фторхинолонов является низкая активность против анаэробов, поэтому при выраженной деструкции костной ткани и секвестрации целесообразно включить в терапию метронидазол. В случае безуспешного лечения ципрофлоксацином все равно надо назначать ванкомицин. Так же, как и при признаках генерализации процесса.

В редких случаях при остеомиелите патогенами являются грамотрицательные бактерии. Для борьбы с этими возбудителями антибиотики необходимо подбирать в соответствии с алгоритмом «Универсальная схема».

Специально хотелось бы обсудить допустимость использования линкомицина. Традиционно считается, что это эффективный антибиотик для лечения остеомиелита, в первую очередь из-за хорошей проницаемости в костную ткань. Однако за те десятилетия, что прошли с момента внедрения линкомицина (и других линкозамидов, в том числе клиндамицина) в медицинскую практику, многое изменилось. Во-первых, он существенно уступает по антистафилококковой активности даже сксациллину, не говоря уже о ципрофлоксацине и тем более ванкомицине. Во-вторых, сегодня многие антибиотики (фузидин, цефалоспорины, ципрофлоксацин) не хуже, если не лучше, чем линкомицин, проникают в костную ткань. В-третьих, при длительном применении линкозамиды значительно чаще многих современных антибактериальных средств вызывают нарушения микроэкологии ЖКТ, вплоть до псевдомембранозного колита. Сегодня получается, что врач, назначая линкомицин, попросту затягивает время до назначения эффективных и достаточно дешевых препаратов, рискует возникновением осложнений, хронизацией процесса, увеличивает длительность госпитализации. Все это, естественно, не лучшим образом отражается на общей стоимости лечения остеомиелита.

Иногда при стафилококковых процессах используют рифампицин, который в некотором проценте случаев активен против окса-циллинрезистентных стафилококков. Соответственно, теоретически его можно было бы предложить наряду с ципрофлоксацином вместо ванкомицина для терапии местных хронических остеомиелитов. Однако устойчивость к рифампицину развивается очень быстро. Поэтому фтизиатры, которые используют этот антибиотик как препарат первого ряда, требуют резервировать его для лечения только туберкулеза. Комитет здравоохранения Правительства г. Москвы даже издал соответствующий приказ по лечебным учреждениям города. В связи с широким распространением полирезистентности микобактерий такая позиция заслуживает полной поддержки.



## Парапроктиты, параректальные абсцессы, свищи аноректальной области

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или оксациллин, цефалексин, бензилпенициллин, макролид	Ампициллин + гентамицин	<i>Группа риска:</i> ко-амоксциллин (или цефалоспорины 2-й генерации) + аминогликозид
<b>Схема 2</b>		
Ампициллин + гентамицин, цефазолин	Ко-амоксциллин (или цефалоспорины 2-й генерации) + аминогликозид	
<b>Схема 3</b>		
Ко-амоксциллин (цефалоспорины 2-й генерации) + аминогликозид	См. <i>Универсальная схема</i>	

При инфекциях аноректальной области наиболее часто выделяются микроорганизмы, которые являются обитателями кишечника. Это анаэробы, грамотрицательная кишечная палочка и другие энтеробактерии, грамположительные энтерококки. В инфекционный процесс также могут вовлекаться стафилококки. Подобная эндогенная микрофлора у больных без предшествующей антибиотикотерапии не отличается высоким уровнем резистентности. Поэтому ампициллин с гентамицином в качестве стартовых препаратов являются вполне адекватным назначением. Аналогичным противомикробным спектром обладает комбинация гентамицина с амксициллином и клавулановой кислотой. Однако за счет устойчивости к р-лактамазам это более мощный и, соответственно, предпочтительный вариант терапии, особенно для пациентов группы риска (сахарный диабет, агранулоцитоз). Этим больным также можно назначить цефалоспорины второй генерации вместе с гентамицином. Если стартовая терапия оказалась безуспешной, то антибиотикотерапия продолжается в соответствии с алгоритмом «Универсальная схема».

### «Диабетическая стопа»

#### Схема 1

«Диабетическая стопа» является типичным осложнением сахарного диабета. Ее развитие связано с тем, что в результате нейропатии снижается чувствительность стопы, и пациент не ощущает на ней потертости и микротравмы. Эти нарушения целостности кожного покрова становятся входными воротами инфекции. На ранних стадиях повреждения носят поверхностный характер и ограничены мягкими тканями. Такие больные обяза-



Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или бензилпенициллин, ампициллин, макролид, линкомицин	Перорально цефалоспорины 2-й (или 1-й) генерации + аминогликозид	<i>Группа риска:</i> цефалоспорины 2-й генерации (или ко-амоксциллин) + аминогликозид
<b>Схема 2</b>		
Цефалоспорины, ко-амоксциллин	<i>Местный процесс:</i> ципрофлоксацин + метронидазол	<i>Группа риска:</i> см. Универсальная схема
<b>Схема 3</b>		
Ципрофлоксацин	См. Универсальная схема	

тельно должны научиться уходу за стопой, что позволяет (на фоне нормализации сахара крови) предотвратить прогрессирование процесса. Если же сахар крови не компенсирован и не обеспечен хороший уход за конечностью, в первую очередь подошвой, то инфекция распространяется на кость. Возникает остеомиелит. Патологический процесс усугубляется ишемией тканей вследствие диабетической ангиопатии. При запущенной «диабетической стопе» приходится прибегать к ампутациям разного объема. Лечение затрудняется тем, что может встретиться «порочный замкнутый круг»: без нормализации сахара крови с трудом удастся справиться с инфекцией, а на фоне инфекции не удастся компенсировать сахар.

Стартовая антибиотикотерапия при «диабетической стопе» должна быть в первую очередь направлена против стафилококков, хотя необходимо перекрывать и грамотрицательную микрофлору. При отсутствии недавнего антибактериального лечения (либо ранее назначались неадекватные препараты) будет эффективна комбинация цефалоспоринов первой или, лучше, второй генерации с гентамицином. Последний антибиотик, как правило, вскоре отменяют из-за опасения побочных эффектов. В этом случае как раз и проявляется превосходство цефалоспоринов второй генерации, которые более активны, чем первая, против грамотрицательных патогенов.

Поскольку лечение «диабетической стопы» является достаточно долгим процессом, предпочтение следует отдавать пероральным лекарственным формам. Это и существенно дешевле, и комфортнее для больного, и снижает риск постинъекционных осложнений. Если же имеются дополнительные факторы риска, например, подозревается генерализация инфекции, следует немедленно назначать «септическую схему»: комбинацию инъекционного цефалоспорины второй генерации или ко-амоксциллина плюс аминогликозид. Амоксициллин с клавулановой кислотой чаще, чем цефалоспорины, вызывает расстройства со стороны ЖКТ. Поэтому он может



оказаться неприемлемым у ряда больных сахарным диабетом с уже существующими нарушениями микроэкологии кишечника.

### **Схемы 2, 3**

Если стартовое назначение р-лактамов оказалось неэффективным, следует определить, что именно лечится антибиотиками. Для терапии местного процесса можно использовать один из алгоритмов лечения остеомиелита, а именно применить ципрофлоксацин. Этот препарат с достаточной степенью вероятности будет активен как против стафилококков, даже после цефалоспоринов, так и в отношении грамотрицательных бактерий. К тому же его пероральная форма недорога. Иногда к ципрофлоксацину целесообразно добавить метронидазол, эффективный против анаэробов. Если же речь идет о генерализованной инфекции, лечение необходимо продолжать согласно алгоритму «Универсальная схема». По тому же алгоритму антибиотики назначаются и после ципрофлоксацина.

## **Глава 17**

### **Алгоритмы антибиотикотерапии в абдоминальной хирургии**

Инфекционно-воспалительные процессы в брюшной полости крайне разнообразны по происхождению и клиническим проявлениям. Это и аппендицит, и ущемление грыжи, и перфорация желудка или толстого кишечника, и панкреонекроз, и проникающие ранения, и многое другое. Однако независимо от того, что послужило непосредственным спусковым механизмом развития абдоминального сепсиса, у большинства вновь поступивших больных из брюшной полости будут выделяться одни и те же микроорганизмы. Если пациент ранее не получал противомикробные средства и не страдал дисбиозом (дисбактериозом) кишечника, то это будет нормальная эндогенная микрофлора ЖКТ. Патогенами окажутся грамположительные энтерококки, грамотрицательные энтеробактерии (наиболее известный представитель этого семейства — кишечная палочка) и анаэробы. Данное положение справедливо не только для перфорации стенки ЖКТ. Тот же набор возбудителей наблюдается и в случае транслокации возбудителей в брюшную полость из просвета кишечника за счет нарушения проницаемости его стенки. Например, при ущемленной грыже или мезентериальном тромбозе, да и в любом другом случае абдоминального сепсиса на более поздних стадиях его развития.

Поэтому теоретически во всех случаях абдоминального сепсиса независимо от его происхождения в качестве стартовых антибиотиков можно было бы назначать ампициллин с гентамицином. Во-первых, эта комбинация



по спектру противомикробной активности близка к идеалу. Ампициллин действует против энтерококков и анаэробов, а гентамицин — против энтеробактерий. Во-вторых, она дешева. В третьих, позволяет избежать селекции резистентных штаммов. На практике это проявляется в том, что после ампициллина с гентамицином будут активны множество других антибиотиков.

Однако в реальной жизни встречается слишком много отклонений от умозрительных оптимальных конструкций. Например, можно рассмотреть антибиотикотерапию при аппендиците у пациента с сахарным диабетом второго типа (на фоне ожирения). У других больных с аппендицитом, физически крепких, хирурги часто вообще не назначают антибиотики либо применяют ампициллин с гентамицином и получают терапевтическую эффективность, превышающую 90 %. Однако при сахарном диабете крайне высок риск стафилококковой инфекции, и часто возникает послеоперационное нагноение раны. (Иногда такие осложнения не фигурируют ни в одном отчете отделения, поскольку подменяются эмфемизмами типа «инфильтрация шва» или «заживление вторичным натяжением»). Ампициллин с гентамицином не препятствуют нагноению, потому что они малоактивны в отношении стафилококков.

Другой пример, когда врачи предпочитают мощные антибиотики ампициллину с гентамицином, — генерализованные перитониты, при которых нельзя медлить. И в качестве третьего примера еще одна ситуация, в которой терапия даже локального перитонита «идеальной комбинацией» окажется неэффективной. Представим пациента, который до поступления в отделение абдоминальной хирургии лечил бронхит амоксициллином с клавулановой кислотой. Вполне вероятно, что у него на некоторое время в кишечнике произойдет сдвиг микрофлоры, причем очевидно, что те микробы, которые останутся после ко-амоксициллина, будут резистентны и к ампициллину с гентамицином.

Поэтому в дальнейшем будут рассмотрены те особенности патологий в абдоминальной хирургии, которые требуют модификации базовой схемы назначения антибиотиков. Перед тем как приступить к рассмотрению конкретных алгоритмов, специально обращаем внимание читателей на следующий момент. Противомикробная терапия при абдоминальном сепсисе важный, но, в отличие от терапии, например, инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, далеко не всегда определяющий исход болезни компонент лечения. Достаточно либо неудачного оперативного пособия, либо неадекватной коррекции водно-электролитного баланса, чтобы свести на нет эффект самых мощных препаратов. В связи с этим при изложении материала мы принимаем, что безуспешная терапия абдоминальной инфекции обусловлена не кровотечением в брюшной полости или подобными ситуациями, а именно с резистентностью микроорганизмов.



И соответственно, при описании схем смены антибиотиков мы подразумеваем, что остальной комплекс лечебных мероприятий выполнен технически грамотно и в полном объеме.

## Локальные перитониты

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации		
<b>Схема 1, стартовая</b>			
Не было	Ампициллин + гентамицин	Группа риска: ко-амоксциллин (или цефалоспорины 2-й генерации) + гентамицин	
<b>Схема 2</b>			
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксциллин (или цефалоспорины 2-й генерации) + гентамицин		
<b>Схема 3</b>			
Ко-амоксциллин, цефалоспорины	Эмпирическая терапия: ванкомицин + ципрофлоксацин; (или цефтазидим; карбапенем; цефепим)	Грамположительная инфекция: ванкомицин + цефотаксим	Грамотрицательная инфекция: ципрофлоксацин + метронидазол; амикацин + метронидазол; цефтазидим + тобрамицин или амикацин; карбапенем; цефепим; ± ванкомицин
+ метронидазол ± флюконазол			

### Схема 1

При локальном перитоните основными возбудителями являются описанные выше энтерококки, энтеробактерии и анаэробы. Соответственно, в большинстве случаев в качестве стартового назначения можно использовать ампициллин с гентамицином. Ампициллин обеспечивает вполне адекватное перекрытие анаэробного спектра, в связи с чем во многих больницах при неосложненных случаях метронидазол в терапию не добавляют.

Более надежным, хотя и несколько более дорогим назначением является ко-амоксциллин с клавулановой кислотой. Последняя ингибирует р-лактамазы тех патогенов, которые должны были бы быть чувствительны к ампициллину, но разрушают его. Поэтому ко-амоксциллин является препаратом выбора у больных группы риска и при осложненном течении заболеваний. Сходной терапевтической и экономической эффективностью обладают цефалоспорины второй генерации (цефамандол, цефуроксим) в сочетании с гентамицином, хотя формально принято считать, что они малоэффективны в отношении энтерококков. Такое расхождение между данными *in vitro* и клинической эффективностью может быть связано с тем, что энтерококки являются низковирулентными микроорганизмами и



не определяют тяжесть раннего этапа инфекционного процесса (см. главу 1, *Энтерококки*). Другое объяснение: энтерококки все-таки чувствительны к комбинации аминогликозидов и цефалоспоринов второй генерации благодаря синергизму препаратов, что трудно выявить в рутинной микробиологической практике, поскольку требуются специальные методики.

### **Схема 2**

В ряде случаев эмпирическая терапия ампициллином с гентамицином оказывается неэффективной. Если предполагается, что это связано не с погрешностями хирургической техники, а с особенностями микрофлоры, необходимо использовать более мощные антибиотики. Неудача стартовой схемы, скорее всего, будет обусловлена продукцией грамотрицательными энтеробактериями (5-лактамаз, разрушающих ампициллин. К тому же энтеробактерии нередко бывают устойчивы к гентамицину. В данном случае адекватной заменой будет комбинация того же ко-амоксциллина с аминогликозидом. Цефалоспорины второй генерации тоже обеспечивают хороший клинический результат.

Цефалоспорины третьей-четвертой генерации и карбапенемы в схемах 1 и 2 не используются. Во-первых, в них нет необходимости. Эндогенная микрофлора на данном этапе лечения будет чувствительна к тем антибиотикам, которые фигурируют в алгоритме, и более 80 % больных ответят на терапию. Во-вторых, уже неоднократно обсуждалось, что карбапенемы и цефалоспорины четвертой (да и третьей) генерации устраняют грамотрицательные микроорганизмы и чувствительные грамположительные. В результате часто развивается суперинфекция грамположительными, но уже полирезистентными патогенами (смотри главу 5, *Карбапенемы*). Это тянет за собой расходы на такой антибиотик, как ванкомицин, и затраты, связанные с увеличением сроков госпитализации.

### **Схема 3**

Эмпирическая схема. Если же инфекция в брюшной полости продолжается после назначения ко-амоксциллина или цефалоспоринов второй генерации, то необходимо использовать антибиотики, эффективные против госпитальной полирезистентной микрофлоры. При этом часто ведущий возбудитель неизвестен, даже если в больнице есть сильная бактериологическая лаборатория. Предположим, высеялась из отделяемого дренажей ассоциация из 3 — 5 разных микробов. Индивидуальная роль каждого из них в развитии инфекции все равно неясна. В таком случае приходится назначать эмпирическую схему, перекрывающую всех возможных возбудителей.

Против полирезистентных энтерококков и оксациллинустойчивых стафилококков активен только ванкомицин. К нему добавляются антибиоти-



ки резерва против грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Это могут быть ципрофлоксацин, цефтазидим, карбапенемы, цефепим. В спектр антимикробной активности обычных цефалоспоринов третьей генерации (цефотаксим, цефоперазон, цефтриаксон) синегнойная палочка не входит, поэтому в данном алгоритме эти препараты не фигурируют. Также всячески избегается комбинация ванкомицина и любых аминогликозидов, поскольку при этом резко увеличивается вероятность токсического действия на почки.

Схема при грамположительной инфекции. В том случае, если удастся идентифицировать ведущий патоген, то можно попытаться несколько сэкономить деньги за счет прицельного назначения антибиотиков. Так, если тяжесть состояния в основном связана с грамположительными микробами, устойчивыми к цефалоспорином и ампициллину (ко-амоксциллину), то следует назначить ванкомицин. А вот для перекрытия грамотрицательной микрофлоры к нему можно добавлять уже не антисинегнойный препарат, а простой цефалоспорин третьей генерации типа цефотаксима (Клафоран), что и обеспечит экономиию.

Схема при грамотрицательной инфекции. При идентифицированной грамотрицательной «госпитальной» инфекции после безуспешного применения цефалоспоринов второй генерации или ко-амоксциллина назначают антибиотики с антисинегнойной активностью и активностью против резистентных энтеробактерий. Это могут быть ципрофлоксацин, цефтазидим, карбапенемы, цефепим, амикацин. К ципрофлоксацину обязательно следует добавлять метронидазол, поскольку фторхинолоны малоактивны против анаэробов. То же справедливо для амикацина и любых других аминогликозидов. Грамотрицательная микрофлора в России в последние годы достаточно устойчива к цефтазидиму, поэтому имеет смысл сочетать его с антисинегнойными аминогликозидами: с тобрамицином или даже с амикацином. Карбапенемы и цефепим эффективны при грамотрицательной инфекции в качестве монотерапии. Их также можно назначать после цефтазида и других цефалоспоринов третьей генерации.

При абдоминальном сепсисе никогда нельзя исключить вероятность вовлечения в инфекционный процесс грамположительных энтерококков или стафилококков. Просто потому, что они являются обитателями кишечника. Кроме того, при назначении мощных антибиотиков грамотрицательного резерва резко возрастает риск грамположительной суперинфекции. Поэтому даже при идентифицированной грамотрицательной инфекции всегда следует оценить необходимость включения в терапию ванкомицина\*, активного против всех грамположительных микробов. Кроме того, нельзя за-

\* Напоминаем, что следует максимально избегать одновременного использования аминогликозидов и ванкомицина, поскольку это ведет к высокому риску нефротоксических явлений.



бывать и о возможности возникновения грибкового процесса, для лечения которого следует назначать соответствующие антифунгальные средства. Метронидазол можно добавлять в любую схему антибактериальной терапии перитонита, хотя почти все антибиотики (кроме фторхинолонов и аминогликозидов) высокоактивны против большинства анаэробов.

## Генерализованный перитонит

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было, или ампициллин + гентамицин	Ко-амоксциллин (цефалоспорины 2-й, 3-й генерации) + гентамицин
<b>Схема 2</b>	
Ко-амоксциллин, цефалоспорины	См. <i>Локальный перитонит</i>
+ метронидазол ± флюконазол	

Назначение антибиотиков при генерализованном перитоните идентично таковому для локального процесса, за одним исключением. В качестве стартовой, эмпирической терапии здесь необходимо использовать не ампициллин с гентамицином, а более мощные антибиотики. По спектру антимикробной активности амоксициллин с клавулановой кислотой в комбинации с гентамицином перекрывают энтерококки, энтеробактерии и анаэробы. Это полностью соответствует требованиям к эмпирическому назначению в абдоминальной хирургии. Цефалоспорины второй генерации также высокоэффективны при генерализованном процессе. Если же терапия указанными препаратами оказывается безуспешной, смена антибиотикотерапии производится в соответствии с приведенными выше алгоритмами.

## Перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>"Химический" перитонит</b>	
Не было	См. <i>Локальный перитонит</i>
<b>Гнойный перитонит</b>	
Не было	См. <i>Генерализованный перитонит</i>

При перфорации верхних отделов ЖКТ на раннем этапе развития заболевания в брюшной полости развивается не столько бактериальный, сколько химический перитонит. Это связано с раздражающим действием содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки. То есть чисто визуаль-



но хирург видит гиперемию брюшины без гнойных отложений. И очень часто многие врачи получают у таких больных хорошие результаты при введении ампициллина с гентамицином. У пациентов группы риска ампициллин заменяется ко-амоксциллином. Также допустимы цефалоспорины второй генерации. Получается, что хотя процесс нередко генерализованный, антибиотикотерапия на его ранних стадиях соответствует алгоритмам лечения локального перитонита.

Если больной поступает в поздние сроки, например через сутки после перфорации, то уже успевает нарушиться проницаемость стенки ЖКТ. Происходит транслокация микрофлоры ЖКТ в брюшную полость, и хирург видит гнойный перитонит. В этом случае лечение соответствует алгоритмам ведения больных с генерализованным процессом. Сразу назначаются ко-амоксциллин или цефалоспорины второй генерации с аминогликозидом. Дальнейшая последовательность смены антибиотиков описана выше.

## Острый панкреатит

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было	Цефтриаксон (или цефотаксим; цефоперазон) + гентамицин
<b>Схема 2</b>	
Цефалоспорины	См. <i>Локальный перитонит</i>
+ метронидазол + флюкоизазол	

В развитии острого панкреатита абдоминальные хирурги часто выделяют две стадии. Это — асептическое воспаление и панкреонекроз. В первой аутолиз поджелудочной железы только активизируется во время второй з некротических тканях имеется бактериальная инфекция. Причем, с нашей точки зрения, тяжесть лечения (чисто бактериального процесса, без обсуждения коррекции метаболических нарушений) обусловлена не просто развитием абдоминальной микрофлоры в анаэробных условиях, но и наличием большого объема некротических тканей, зачастую имбибированных кровью. Последнее обстоятельство затрудняет проникновение антибиотика в очаг инфекции.

Нам представляется, что те хирурги, которые по факту поступления больного с острым панкреатитом, независимо от стадии процесса, сразу назначают массивную антибиотикотерапию, правы. Ведь асептическое воспаление с очень высокой вероятностью переходит в некроз. Лучше, чтобы это произошло на фоне тканей, насыщенных антибиотиками. Чисто умозрительно можно предполагать, что это хоть как-то нивелирует затруднение поступления препаратов в очаг инфекции.



Многие клиницисты в данной ситуации отдают предпочтение цефалоспорины третьей генерации цефтриаксону (Роцефин, Лонгачеф, Офрамакс). Он известен как один из лучших по проницаемости в ткани. К нему для усиления активности против грамотрицательных патогенов следует добавить гентамицин, а против анаэробов — метронидазол. Поскольку при остром панкреатите синегнойная инфекция идентифицируется редко, назначение в качестве стартовой терапии препаратов с активностью против этого патогена (цефтазидим, карбапенемы, цефепим, амикацин, ципрофлоксацин) вряд ли оправдано. При неудаче первоначальной терапии смена антибиотиков происходит в соответствии с алгоритмом, описанным в разделе «*Локальный перитонит*».

## Глава 18

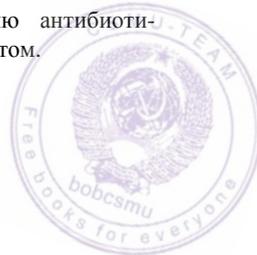
### *Алгоритмы антибиотикотерапии в урологии*

В данной главе обсуждается антибиотикотерапия лишь одного заболевания в отделениях урологии, а именно пиелонефрита. Понятно, что речь не идет о латентном течении заболевания — такие больные не госпитализируются. Соответственно, в главе не обсуждаются уросептики, которые в основном используются профилактически в период ремиссий. Из тех же соображений — больные, как правило, не госпитализируются — не приведены схемы лечения цистита. Не оговариваются и различия в антибактериальной терапии пиелонефрита для больных, поступивших с обострением мочекаменной болезни, или без таковой. Потому что, с нашей точки зрения, все возможные нюансы исчезают после восстановления пассажа мочи.

Мы не стали выделять в отдельный раздел еще две схемы антибактериальной терапии — для орхоэпидидимитов и гнойных простатитов. Просто они слишком коротки. При травматических орхоэпидидимитах некоторые урологи успешно назначают цефалоспорин третьей генерации, желательно цефтриаксон (Лонгачеф, Роцефин), хорошо проникающий в ткани, а при нетравматической этиологии в ряде стационаров весьма удачно ограничиваются цефалоспорином первой генерации цефазолином.

Столь же лаконично описывается антибиотикотерапия гнойных простатитов, естественно, при условии дренирования очага: ципрофлоксацин, но обязательно с метронидазолом (напоминаем, что сами по себе фторхинолоны малоактивны против анаэробов, зато они активны против внутриклеточных возбудителей). Иногда при этой патологии назначают цефалоспорин третьей генерации.

С другой стороны, есть заболевания, при которых комплекс лечебных мероприятий слишком громоздок и не сводится к назначению антибиотиков. Это циститы, пиелонефриты и орхоэпидидимиты на фоне цистостом.



Здесь требуется описывать весь комплекс мероприятий по борьбе с грамотрицательной полирезистентной микрофлорой в отделении урологии, начиная с замены вафельных полотенец на бумажные и закупку «закрытых» мочеприемников до схем периоперационной антибиотикопрофилактики инфекций. Поэтому данная нозология выведена за пределы настоящего издания.

Тем не менее, использованию противомикробных средств в урологии отведено достаточно большое место, просто материал фигурирует в других местах книги. А именно, в главе 12 рассматривается антибиотикотерапия пневмоний на фоне оперативных вмешательств, в том числе в урологии.

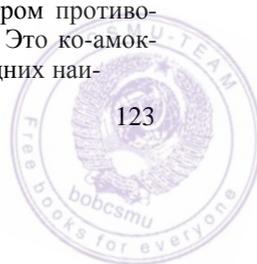
## Острые пиелонефриты и обострения хронических пиелонефритов

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или бензилпенициллин, макролид	Ампициллин + гентамицин	<i>Группа риска, апостематозный пиелонефрит:</i> ко-амоксициллин (или цефалоспорины 2-й генерации) + гентамицин
Ампициллин + гентамицин	Ко-амоксициллин (или цефалоспорины 2-й генерации) + гентамицин; ципрофлоксацин; норфлоксацин	
<b>Схема 2</b>		
Оксациллин, ампиокс, цефалоспорины 1-й, 2-й генерации, ко-амоксициллин	<i>Эмпирическая терапия или грамотрицательная инфекция:</i> цефалоспорины 3-й генерации + гентамицин; ципрофлоксацин; норфлоксацин	<i>Грамположительная инфекция:</i> ванкомицин + цефалоспорины 3-й генерации
<b>Схема 3</b>		
Цефалоспорины 3-й, 4-й генерации, карбапенемы, фторхинолон	См. Универсальная схема	

### Схема 1

При острых пиелонефритах и при обострении хронических выделяются возбудители, которые весьма сходны с патогенами в абдоминальной хирургии: энтерококки и энтеробактерии (кишечная палочка, клебсиеллы). Соответственно, как и при локальных перитонитах, ампициллин с гентамицином являются вполне адекватным стартовым назначением.

У больных группы риска или же с апостематозным пиелонефритом предпочтительней использовать антибиотики с тем же спектром противомикробной активности, но более стабильные к р-лактамазам. Это ко-амоксициллин или цефалоспорины второй генерации. Среди последних наи-



лучшей антистафилококковой активностью обладает цефамандол, что может иметь значение у ряда больных (например, при сахарном диабете). Те же препараты можно назначать при неэффективности предшествующей терапии ампициллином.

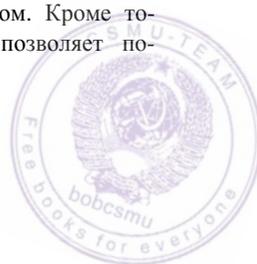
Для повышения экономической эффективности лечения во всех случаях, когда допустимо, р-лактамы антибиотики следует назначать внутрь. Ампициллин, ко-амоксиклав (Амоксиклав, Аутментин, Клавоцин) и цефалоспорины второй генерации цефуроксим аксетил (Зиннат) и цефаклор (Цеклор, Альфацет, Тарацеф) выпускаются в виде лекарственных форм для приема *per os*. Точно так же можно повысить экономичность лечения гентамицином. Намного дешевле вводить его суточную дозу за 1 раз, чем делать 2 или 3 инъекции. Кроме того, имеется большое число публикаций, что в случае однократного введения аминогликозидов при той же терапевтической эффективности уменьшается число их побочных эффектов.

У больных с пиелонефритами синегнойной инфекции, как правило, не бывает. Соответственно, нет необходимости назначать при этой патологии фторхинолоны. Тем более что они малоактивны против энтерококков. Кроме того, между фторхинолонами наблюдается перекрестная резистентность. Поэтому при массовом использовании в отделении какого-либо препарата из этой группы (Нолицин, Абактал, Таривид, Цифран, Ципролет и так далее) наиболее активный из них — ципрофлоксацин — может потерять свое значение как антисинегнойное средство. Пиелонефриты есть чем лечить, кроме фторхинолонов, а вот синегнойная палочка у пациентов с цистостомой иногда резистентна ко всему, кроме ципрофлоксацина.

### **Схемы 2, 3**

Если терапия антибиотиками, перечисленными в левой части схемы 2, оказывается неэффективной, то это связано, скорее всего, с грамтрицательной инфекцией. Поэтому даже при отсутствии бактериологической информации можно попробовать назначить цефалоспорины третьей генерации. Такие, как цефотаксим (Клафоран), цефтриаксон (Лонгацеф, Роцефин), цефоперазон (Дардум, Цефобид). При этом отсутствие в их спектре противомикробной активности синегнойной палочки у большинства больных не будет иметь значения. Потому что, как указывалось выше, при пиелонефритах этот возбудитель существенной роли не играет.

Сейчас существуют пероральные цефалоспорины третьей генерации. В России доступен цефтибутен (Цедекс). Уже многократно отмечалось, что терапия пероральным антибиотиком существенно дешевле, чем использование инъекционных препаратов из аналогичной группы. Это справедливо и для сравнения Цедекса с Клафораном, а тем более с Роцефином. Кроме того, в педиатрии переход на пероральные антибиотики резко позволяет повысить комфортность лечения для маленьких пациентов.



Хотя авторы отрицательно относятся к фторхинолонам как к стартовым антибиотикам, в качестве резервных препаратов они могут оказаться очень привлекательными. Это связано не только с их высокой активностью против грамотрицательной микрофлоры и высокими концентрациями в моче. Важно то, что их пероральные лекарственные формы позволяют резко удешевить терапию.

Если же после безуспешной терапии оксациллином, ко-амоксциллином или цефалоспоринами бактериологи идентифицируют грамположительную инфекцию, то это полирезистентные стафилококки или энтерококки, для борьбы с которыми следует назначать ванкомицин. Поскольку этот антибиотик эффективен лишь в отношении грамположительной микрофлоры, для перекрытия грамотрицательного спектра к нему можно добавить цефалоспорин третьей генерации. Опять это могут быть препараты без антисинегнойной активности.

В случае продолжения инфекционного процесса после антибиотиков резерва (цефалоспорины третьей, четвертой генерации, карбапенемы, фторхинолоны), лечение следует продолжать в соответствии с алгоритмом «Универсальная схема».

## Глава 19

### Алгоритмы антибиотикотерапии в гинекологии

#### Обострение хронического аднексита, бартолитит, дисфункциональные кровотечения

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации	
<b>Схема 1, стартовая</b>		
Не было, или бензилпенициллин, макролид	Ампициллин + гентамицин + метронидазол	<i>Группа риска:</i> ко-амоксциллин (или цефалоспорин 2-й генерации) + гентамицин ± метронидазол
<b>Схема 2, 3</b>		
<i>См. Пельвиоперитонит</i>		

#### Обострение хронического аднексита

Вопрос о патогенах, ответственных за обострение хронического аднексита, остается открытым. Это связано с тем, что при этом заболевании без оперативного вмешательства трудно получить материалы для бактериологического исследования. Тем не менее, некоторые предположения о струк-



туре возбудителей аденекситов сделать можно. Следует исходить из того, какими антибиотиками удастся снять обострение.

И в той клинике, где работает один из авторов, и во многих других больницах, где мы анализировали антибиотикотерапию, при назначении ампициллина с гентамицином и метронидазолом у подавляющей части женщин через 3 дня признаки воспаления исчезают. Получается, что в обострении хронического аденексита участвуют те же микроорганизмы, что и при парапроктите, и при аппендиците. То есть анаэробы, энтерококки или энтеробактерии (кишечная палочка и другие), которые являются нормальными обитателями кишечника и которые чувствительны к вышеуказанной комбинации.

Гинекологи в качестве вероятных патогенов нередко обсуждают внутриклеточные микроорганизмы. В связи с этим хотелось бы привести одну достаточно любопытную американскую работу [ 19]. В ней рельефно проявляется расхождение между диагностикой возбудителей и эффективностью антибиотиков. В исследовании оценивались различные режимы лечения идентифицированной (!) хламидийной инфекции у беременных. Было показано, что наилучшие терапевтические и экономические результаты достигаются в том случае, если стартовым антибиотиком является амоксициллин (аналог ампициллина), который традиционно считается неэффективным в отношении хламидий. Макролид же назначался лишь в случае безуспешности стартового назначения. Альтернативная стратегия - сначала макролид, а затем р-лактамы — была менее выигрышной.

Соответственно, целесообразно начинать антибактериальное лечение обострения аденексита с ампициллина в сочетании с гентамицином, поскольку эта схема на практике доказала свою эффективность. В ряде больниц в терапию добавлял метронидазол (Трихопол, Метраджил, Флагил). У больных группы риска может быть оправдано назначение амоксициллина с клавулановой кислотой, активных против р-лактамазапродуцирующих штаммов бактерий. У этих же пациентов допустимо использовать и цефалоспорины второй генерации, хотя *in vitro* они уступают аминопенициллинам по активности против энтерококков.

Использовать для эмпирической антибактериальной терапии обострений хронических аденекситов фторхинолоны не следует. Во-первых, при данной патологии они не обладают необходимым спектром противомикробной активности (малоактивны против анаэробов и энтерококков). Во-вторых, их следует сохранить в качестве антибиотиков резерва для лечения инфекций, вызванных полирезистентной грамотрицательной микрофлорой. Желательно также избегать стартовой терапии цефалоспорины третьей генерации. С одной стороны, при обострении хронических аденекситов эти антибиотики не позволят улучшить показатели лечения, хотя стоят дороже, а с другой, они способствуют селекции резистентной «госпитальной» микрофлоры.

### **Бартолитит, дисфункциональные кровотечения**

Те же препараты назначаются и при бартолинитах\*, и при дисфункциональных кровотечениях. Интересно отметить, что инфекционно-воспалительные заболевания органов, которые сообщаются с промежностной областью, лечатся сходным образом. Ампициллин с гентамицином, иногда вместе с метронидазолом, являются оптимальными стартовыми антибио-

\* Естественно, при бартолинитах необходимо выполнить основную процедуру гнойной хирургии — дренировать очаг инфекции.



тиками не только при гинекологических заболеваниях, рассматриваемых в данном разделе, но и при пиелонефритах, и в проктологии, и при локальных перитонитах. Это может объясняться тем, что они активны против основных обитателей кишечника — энтеробактерий, энтерококков и анаэробов.

**Острый аднексит, пельвиоперитонит, нагноение миомы**

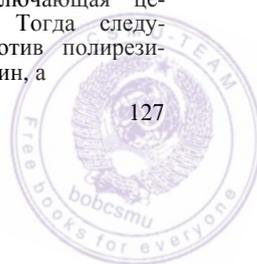
Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1, стартовая</b>	
Не было, или ампициллин + гентамицин, макролид, тетрациклин	Цефалоспорины 3-й генерации + метронидазол + гентамицин
<b>Схема 2, 3</b>	
<i>См. Универсальная схема</i>	
+ макролид (или тетрациклин)	

Если следовать чисто умозрительной логике, то при острых аднекситах можно предполагать участие тех же возбудителей, что и при обострении хронического. Однако на практике острый аднексит трактуется как «острый живот». Это связано с тем, что на момент поступления больной затруднительно точно оценить характер процесса в брюшной полости. Поэтому антибиотикотерапия острого аднексита строится таким образом, чтобы учесть максимально неблагоприятный вариант развития заболевания, то есть совпадает с лечением пельвиоперитонита.

При пельвиоперитоните лечение должно быть направлено в основном против грамотрицательной микрофлоры. Это обеспечивают цефалоспорины третьей генерации. В нашей стране наиболее распространенный вариант — Клафоран. В ряде больниц к нему добавляют гентамицин. Назначать такие антибиотики резерва, как цефтазидим, ципрофлоксацин, карбапенемы, амикацин, цефепим, в данной ситуации нет необходимости. Удорожание терапии за счет антисинегнойных препаратов в данном случае не улучшает результаты лечения.

В предыдущем разделе отмечалось, что обострение хронического аднексита успешно лечится р-лактамами антибиотиками, которые считаются неактивными против внутриклеточных патогенов. Однако при пельвиоперитоните указанные возбудители игнорировать не следует. Поэтому к цефалоспорином добавляют макролиды или тетрациклины. Из последних наиболее часто используют доксициклин, поскольку его можно вводить один - два раза в сутки. Макролиды по сравнению с тетрациклинами выигрывают по безопасности, по крайней мере те из них, которые относятся к «новым». Кроме того, один из них - азитромицин - можно использовать короткими курсами. В уже цитированной американской работе по лечению хламидиоза у беременных курсовая доза этого антибиотика составляла 1 г и назначалась однократно.

У некоторых больных стартовая антибиотикотерапия, включающая цефалоспорины третьей генерации, оказывается неэффективной. Тогда следует использовать алгоритм «Универсальная схема». В нем против полирезистентной грамположительной микрофлоры рекомендуется ванкомицин, а



против грамотрицательных микроорганизмов — цефтазидим, карбапенемы, цефепим, амикацин или цiproфлоксацин. При пельвиоперитонитах в схему терапии «Универсальная схема» необходимо добавлять антибиотики, активные в отношении внутриклеточных патогенов {макролиды, тетрадициклины}.

### Постабортные эндометриты

Предшествующая антибиотикотерапия	Рекомендации
<b>Схема 1-ая, стартовая</b>	
Не было, или бензилпенициллин, ампициллин + гентамицин, макролид, тетрациклин	Цефалоспорины 2-й, 3-й генерации + гентамицин + метронидазол; ко-амоксиклав + гентамицин + метронидазол
<b>Схема 2, 3</b>	
Цефалоспорины, ко-амоксиклав, фторхинолоны	См. <i>Универсальная схема</i>

При постабортных эндометритах структуру возбудителей предсказать нельзя. А если можно, то следующим образом - это грамположительные, грамотрицательные аэробные и анаэробные бактерии. Правда, практика показывает, что синегнойную палочку при подборе эмпирической терапии в данном случае можно в расчет не брать. Также трудно ожидать полирезистентных стафилококков, если ранее больная не получала антибиотиков мощнее ампициллина. Находясь патогены в обширной полости с температурой инкубатора, обеспечивающей идеальные условия для их размножения. Клинически процесс даже на ранних стадиях протекает с тяжелой интоксикацией.

Поэтому эмпирическую антибиотикотерапию постабортных эндометритов следует проводить высокоэффективными препаратами, активными в отношении грамположительной, грамотрицательной и анаэробной микрофлоры. Это цефалоспорины второй, третьей генерации или ампициллин с клавулановой кислотой. Для усиления воздействия против грамотрицательных бактерий к терапии добавляется гентамицин, а против анаэробов — метронидазол.

Если ранее назначались антибиотики, указанные в левой части схемы 1, то замена цефалоспоринов второй генерации или ко-амоксиклава на третью генерацию или даже на карбапенемы не оправдана. Лучше пациентки выздоравливать не станут, более того, за счет селекции резистентной микрофлоры в ряде случаев можно даже ожидать ухудшения результатов (см. главу 5, *Карбапенемы*). Понятно также, что антибиотики резерва дороже. Столь же проблематичным выглядит на данном этапе использование фторхинолонов (даже самого активного из них — цiproфлоксацина), поскольку они малоактивны против энтерококков и анаэробов.

Если же больная до поступления получала достаточно мощные антибиотики или же эмпирическая терапия оказалась неэффективной, то следует переходить к препаратам резерва в соответствии с алгоритмом «Универсальная схема».



*Часть 3.*

*Управление  
антибиотикотерапией*



### **Финансирование антибиотикотерапии**

#### **Планирование закупок антибиотиков**

Стоимость лечения 1 больного Меронемом (1,5 г в день 10 дней) равна 802 долларов США\*. За эти деньги можно провести 2,5 больных на Тиенаме (1,5 г в день 10 дней), или 3 больных на Фортуме (3 г в день 10 дней), или 6,7 больных на ванкомицине (2 г в день 10 дней, Ванколед фирмы «Ледерле»), или 10 больных на Клафоране (4 г в день 10 дней), или 35 больных на Зиннате (0,5 г в день 10 дней), или 89 больных на Сумамеде (0,5 г в день 3 дня).

С одной стороны, предыдущий абзац абсурден. Проиллюстрируем такое утверждение на примере двух весьма сходных препаратов, карбапенемов. Если антибиотик этой группы необходим пациенту с судорожной готовностью, то следует назначать Меронем, а не Тиенам, из-за неблагоприятного влияния последнего на ЦНС. Здесь адекватное лечение либо проводится, либо нет, и разговоры об экономии бессмысленны.

С другой стороны, ведь можно проанализировать, при какой патологии нужен карбапенем, при какой — пероральный цефалоспориин второй генерации, а при какой — макролид. И посчитать, на скольких больных в месяц, квартал, полгода, год нужно закупать того или иного антибиотика. Если базироваться на алгоритмах, то деньги не тратятся на абстрактные 100 флаконов «дорогого цефалоспориина» и 2000 флаконов «дешевого ампициллина», как это происходит сейчас. Они идут на приобретение именно тех препаратов, которые нужны для лечения конкретной патологии в конкретном отделении. В табл. 6 приведен условный пример расчета потребности отделения в антибиотиках.

Предположим, согласно отчету, в отделении абдоминальной хирургии проходит за год 90 аппендэктомий. Из них 40 сопровождались локальным перитонитом, пусть даже эти случаи не были официально зарегистрированы. (Хирурги иногда пользуются эмфемизмами «инфильтрат», «заживление вторичным натяжением» и так далее, дабы улучшить годовую отчетность отделения, причем это известно не только из опыта, но есть научная работа, в которой показано, что реальная частота гнойно-септических осложнений в 10 раз превышает официально регистрируемую [20].) В соответствии с алгоритмами здесь необходимы ампициллин

\* Расчеты приведены для взрослого пациента и базируются на средних оптовых ценах московских дистрибьюторов в соответствии с данными информационного бюллетеня «Мобиле» от 2 февраля 1999 года.



с гентамицином. Однако 15 из этих 40 случаев возникли у больных группы риска, поэтому для их лечения предусмотрены более мощные ко-амоксциллин или цефалоспорины второй генерации. Итого мы имеем 50 аппендэктомий без антибиотиков, 25 курсов ампициллина с гентамицином и 15 курсов ко-амоксциллина или цефалоспорины второй генерации. Плюс 10 генерализованных перитонитов за год, где ко-амоксциллин или цефалоспорины тоже фигурируют в качестве стартовой схемы. И примерно 5 курсов в год препаратов резерва для тех пациентов, у которых стартовое лечение оказалось неэффективно. Среднюю длительность курса антибиотикотерапии при локальных перитонитах можно принять как 7 дней, для более сложной патологии - 10 суток. При подобном подходе, принятом к исполнению во всех отделениях больницы, ее бюджета хватает на антибиотики даже в условиях недостатка финансирования.

Таблица 6

### Планирование годовой потребности отделения в курсах антибиотикотерапии

Клиническая ситуация	К-во случаев	Антибиотики* *	К-во курсов	К-во дней терапии	Количество антибиотика
Аппендэктомия неосложненная	50	Нет			
Локальный перитонит	25	Ампициллин + гентамицин	25	175	Ампициллин: 4 г в день = 1400 флаконов по 0,5 г Гентамицин: 240 мг в день = 525 ам пул по 80 мг
Локальный перитонит у пациентов группы риска	15	Ко-амоксциллин или цефалоспорины второй генерации	15	105	Зависит от конкретного антибиотика, закупаемого больницей
Генерализованный перитонит	10	Ко-амоксциллин или цефалоспорины второй генерации	10	100	
Безуспешная предшествующая терапия перитонита	5	Антибиотики резерва согласно алгоритму <i>Универсальная схема</i>	5	50	

\* Алгоритмы антибиотикотерапии для отделения абдоминальной хирургии представлены в главе 17.

В стартовых схемах эмпирической терапии, которые приведены в этой книге и применимы к 80% больных, самое дорогостоящее — вторая генерация цефалоспоринов или ко-амоксциллин для пациентов групп риска. Мы не рекомендуем сюда даже 3-ю генерацию цефалоспоринов.



за редким исключением. Поэтому высвобождаются деньги на карбапенемы и ванкомицин, которые, оказывается, при адекватном стартовом лечении нужны крайне редко. В больнице на 1080 коек, где работает одна из авторов, за 1998 год ванкомицин назначался менее 15 раз, и не потому, что не было денег, а потому, что не был нужен. Но в этих редких случаях он был показан настолько, что определил положительный исход лечения.

Естественно, при планировании антибиотикотерапии следует обеспечить преемственность лечения между отделениями. Потому что пациенты с тем же абдоминальным сепсисом могут проводить 3 дня у реаниматологов, а остальное время у хирургов. За каким именно отделением будут числиться препараты, решает больничная администрация. Например, антибиотики могут быть распределены пропорционально средней длительности нахождения пациентов в каждом из отделений. Возможны и другие схемы. Одно должно оставаться неизменным — больной должен получить адекватную терапию.

### **Стоимость антибиотикотерапии для пациента**

Когда денег у больницы нет, финансирование лечения вынужденно перекладывают на пациентов. Хотя даже в столь критических ситуациях в большинстве случаев стартовые гентамицин с ампициллином и цефазолином все равно есть. (Потому что если они отсутствуют, больница просто не работает.) Это не так уж плохо, в регионах, где антибиотики резерва используются мало, и, соответственно, низок уровень резистентности патогенов, вышеупомянутые 3 препарата эффективны примерно у 80 % больных.

В остальных случаях пациент платит сам. Тогда, помимо наличия денег, проблема заключается еще и в том, за что именно он платит. Хорошо, если деньги расходуются лишь на эффективные препараты, а не на эффективные плюс в нагрузку ранее назначенные дешевые, которые неэффективны, плюс расходы, связанные с затянутой госпитализацией. Это не умозрительные рассуждения, по крайней мере в антибиотикотерапии. Может быть, при лечении стенокардии или гастрита дело обстоит по-другому, поскольку там нет микробов, которые постоянно изменяются в ходе проводимого лечения.

Для иллюстрации приведем случай, в котором одна из авторов принимала непосредственное участие несколько лет назад как микообиолог. У пациента первоначально был абдоминальный процесс, вызванный ассоциацией грамотрицательной микрофлоры и стафилококков. Больному в реанимации назначили цефалоспорин третьей генерации, который устранил грамотрицательный патоген. А стафилококк, который исходно



был чувствителен к оксациллину, сменился на резистентный. Микробиологу стало ясно, что необходимо назначать ванкомицин (см. главу 1, *Стафилококки*), но лечащий врач рассудил иначе. Он решил поберечь деньги. И вместо дорогого ванкомицина назначил более дешевый препарат, рифампицин, который *in vitro* демонстрировал активность. Через неделю безуспешного лечения стафилококки были устойчивы к оксациллину, цефалоспоринолу и рифампицину. Доктор продолжал политику экономии денег еще с двумя антибиотиками. Результат был тот же — отсутствие клинического ответа, и через неделю резистентность в антибиотикограмме. В конце концов, ванкомицин остался единственным препаратом, к которому стафилококки были чувствительны. Гликопептид наконец-то назначили. Из стационара больной ушел на своих ногах. Но значительно позже, чем могло бы быть.

Теперь давайте считать. Оплата более двух месяцев госпитализации, из них свыше месяца в реанимации, плюс стоимость четырех безуспешных курсов антибиотикотерапии плюс стоимость ванкомицина. В альтернативном варианте оплатить пришлось бы лишь один, самый первый, неэффективный\* курс антибиотикотерапии, и затем эффективное лечение ванкомицином. И, кроме того, сэкономить за счет укорочения сроков госпитализации примерно на месяц.

В затягивании лечения есть еще один нюанс, который нетрадиционен для нашего общества. Речь идет о финансовых потерях, связанных с нетрудоспособностью. Мы как-то по привычке воспринимаем фразу «время — деньги» абстрактно, хотя уже давно вынуждены тратить время, зарабатывая на жизнь, а не на болезнь. Представим ситуацию, когда болел кормилец семьи. Не лучше ли тогда в условиях недостаточного финансирования дать людям возможность самим выбрать, будут ли они тратить деньги на лечение (именно на лечение, а не на дешевые препараты), чтобы быстрее вернуться к нормальной жизни и заработкам, или же они будут дожидаться, когда и каким именно образом их судьба решится задешево.

В соответствии с правилами GCP, добросовестной клинической практики (см. главу 3, GCP), пациент имеет право знать о проводимом ему лечении. Но иногда этому мешают ссылки на указания администрации о том, чтобы лечение проводилось лишь теми препаратами, которые есть в стационаре. Нам представляется, что при обращении пациентов или

еще быть точными, мы не уверены, что при рациональной стартовой антибиотикотерапии описанная ситуация вообще, возникла бы. Ведь мы не рекомендуем цефалоспорины третьей генерации (и четвертой, и карбапенемы) в качестве эмпирических стартовых средств, в том числе из-за того, что они часто вызывают селекцию резистентной грамположительной микрофлоры. С грамотрицательной инфекцией, если больной ранее не получал антибиотики, во многих случаях можно бороться другими препаратами.



их родственников в суд врач юридически защищен, если он выдал терапевтически оправданные рекомендации. Пусть они выходят за рамки имеющегося финансирования, но бюджеты и конкретной больницы, и страны в целом зависят не от клинициста, и осудить его не за что. Если же доктор назначил лечение дешевое, но неэффективное, то администрация в случае разбирательства вполне обоснованно укажет, что ее не информировали, что именно для данного тяжелого пациента следовало изыскать дополнительные средства. А возможности изыскать бывают. Например, одна из схем финансирования состоит в том, что больницы представляют в страховые компании обоснование на закупку крайне дорогостоящих, но необходимых для конкретного больного медикаментов. К сожалению, подобные механизмы не самые оперативные.

## **Глава 21**

### **Организация антибиотикотерапии**

#### **Кто отвечает за оптимизацию антибиотикотерапии?**

Чьей обязанностью является внедрение рациональной антибактериальной терапии в больнице? Лечащего врача? Он может вести по алгоритмам отдельного тяжелого больного, но не более того. И дело не в злом умысле. Типичный вопрос в отделении: «Что у нас есть из антибиотиков?». Это к старшей сестре. И лечить большинство больных будут тем, что даст старшая. А она даст то, что возьмет в аптеке. И что она там возьмет? Кто из глубокоуважаемых главных врачей знает, какие антибиотики и на каком основании покупает аптека больницы? Не Вашего уровня проблема? В чем же тогда виноваты врачи? А в чем виноват заведующий аптекой? Он что, должен знать, какие антибиотики необходимы для лечения деструктивной пневмонии у молодых мужчин, ранее здоровых, и какие для лечения той же деструкции в легких у пожилых алкоголиков? Кроме того, он еще обязан обеспечить рациональное расходование денег!

В результате получается, что в типичном варианте за антибиотикотерапию как систему никто не отвечает. Хотя противомикробные средства реально влияют на длительность койко-дня и частоту осложнений. То есть представляют собой один из ключевых факторов, определяющих общую стоимость госпитализации. Поэтому управление антибиотикотерапией в стационаре должно рассматриваться как специальная программа, внедряемая администрацией.



Отдельно хотелось бы обратить внимание на имеющийся в России опыт, когда заниматься антибиотиками поручают одному врачу (или даже группе антибиотикотерапевтов) и считают, что на этом проблема закрыта. Практика показывает, что отдельный специалист не способен заменить комплекс целенаправленных организационных мероприятий. Конечно, он поможет советом, когда к нему обратятся. Правда, уже отмечалось, что при этом в аптеке из антибиотиков будет то, что купил ее заведующий. Критерием закупки могли служить, например, интересные условия от дистрибьютора. И обращаются к специалисту не всегда. Более того, иногда случаются конфликты: «на то я и есть заведующий отделением (или - сотрудник кафедры, или — работаю здесь 20 лет), что лучше знаю, как надо лечить»\*.

## Ключевые мероприятия по оптимизации антибиотикотерапии

### *Определение исполнителей*

Администрация больницы должна найти человека, который будет непосредственно вести программу по оптимизации антибиотикотерапии. Иногда такому сотруднику отдают ставку клинического фармаколога, иногда в подобной работе из научных соображений заинтересован сотрудник кафедры мединститута. В идеале ему должно быть отведено рабочее место в бактериологической лаборатории (если таковая имеется). Это позволяет оперативно использовать помощь микробиологов.

Кроме того, в стационаре должна постоянно функционировать комиссия (комитет, совет и т.п.) по антибиотикотерапии. Например, в больнице, где работает один из авторов, ее возглавляет заместитель главного врача по лечебной работе. А в состав комиссии входят, кроме антибиотикотерапевта, заведующие некоторыми ключевыми клиническими отде-

\* В некоторых крупнейших московских больницах и клинических НИИ уже десятилетия существуют антибиотикотерапевты. Но это никак не мешает возникновению, например, следующего сценария. В результате разъяснений специалиста по антибиотикам 2 реаниматолога из 3-х пытаются назначать цефалоспорины второй генерации для эмпирической терапии, потому что эффективно и дешево. Естественно, если его купила аптека. При этом 3-й продолжает любить цефтазидим или карбапенем, потому что эффективно. А что дорого, так это не его забота, поскольку за такими антибиотиками принято родственников посылать. Через некоторое время в отделении под влиянием препаратов резерва происходит селекция полирезистентной микрофлоры. И у всех 3-х клиницистов, независимо от используемых препаратов и увещаний антибиотикотерапевта, пациенты оказываются беззащитными перед инфекцией. Резистентность уравнивает всех. Для того чтобы читатель мог оценить правдоподобность такого развития событий, мы лишь повторим те цифры, которые уже приводились в главе 7, *Предотвращение селекции резистентных штаммов*. По данным московских лабораторий, в 1992—1993 годах около 90 % штаммов синегнойной палочки было чувствительно к цефтазидиму, а сегодня мы знаем клинику, где резистентность к нему составляет около 60 %.



лениями, где часто используются антибиотики, и заведующий микробиологической лабораторией. Подобный состав комиссии гарантирует профессионализм и авторитетность принимаемых к исполнению решений\*. Деятельность и антибиотикотерапевта, и комиссии по антибиотикам оформляется приказом по учреждению, что позволяет разрешить ряд вопросов о полномочиях.

### **Разработка алгоритмов антибиотикотерапии**

Антибиотикотерапевт вместе с заведующими клиническими отделениями должен разработать алгоритмы антибиотикотерапии по каждой нозологии. В ходе совместной работы учитываются особенности врачебной тактики в данном подразделении. То, что под алгоритмами стоит подпись заведующего отделением, позволяет в дальнейшем разрешить многие конфликтные ситуации. Напечатанные алгоритмы кладутся в каждую ординаторскую для использования врачами.

В ходе разработки алгоритмов со стороны врачей иногда возникают сомнения в том, что фиксированные стандарты лечения позволяют обеспечить индивидуальный подход к каждому пациенту. По нашему опыту, те схемы антибиотикотерапии, которые описаны в настоящей книге, учитывают намного больше нюансов, чем обычно принимается в расчет клиницистами. Поэтому степень индивидуализации лечения может только возрасти. В сложных же случаях, как было указано, помощь оказывает специалист по антибиотикам.

Бывает и вопрос о том, зачем вообще нужны алгоритмы, если есть квалифицированный антибиотикотерапевт? Практика показывает, что он может в день провести около 6 — 10 консультаций, если это его единственная работа, и не более 3, если он совмещает несколько должностей. Поэтому лечение большинства пациентов проводится согласно алгоритмам\*\*, а антибиотикотерапевт вызывается лишь в сложных случаях.

### **Список (формуляр) антибиотиков больницы**

Список (формуляр) антибиотиков больницы - это те препараты, которые встречаются в алгоритмах данного стационара. (Одна больница скорпомощная, другая является региональным специализированным цен-

" В зарубежной практике имеются попытки координировать антибиотикотерапию через больничную аптеку. В одной из публикации достаточно откровенно подведены итоги подобной организации работы: «Фармацевт не в состоянии оспорить решение врача о назначении препарата даже в том случае, когда полностью уверен именно в своей правоте».

\*\* Напоминаем, что оценка эффективности антибиотиков должна проводиться примерно на 3-й сутки после их назначения, см. главу 7, *Длительность антибиотикотерапии*. Если препарат неэффективен на 3-й сутки, то это повод вызвать антибиотикотерапевта, который имеет право назначать антибиотики резерва, смотри следующий раздел.



тром, поэтому единого списка быть не может.) Мы не случайно обращаем внимание именно на такую логическую последовательность - сначала требуется принять решение о том, чем лучше лечить конкретные болезни, и лишь затем собрать в единый список препараты, которые для этого нужны. Потому что нам приходилось встречать ситуации, когда первоначально создается список лекарств, а затем врач должен выбрать, чем же он может помочь больному.

На практике список может состоять всего из 20 - 25 гштибиотиков в зависимости от профиля стационара. Препараты, которые входят в него, целесообразно разбить на две группы. Пример приведен в табл. 7. Первая группа - это те антибиотики, которые назначает любой лечащий врач самостоятельно, поскольку они составляют стартовые схемы для эмпирической терапии. (Назначает самостоятельно, но в соответствии с алгоритмами!) Наиболее мощными из них являются цефалоспорины второй генерации и ко-амоксциллин. Во вторую группу входят резервные препараты. Они выдаются аптекой в отделение лишь за подписью антибиотикотерапевта, поскольку их бесконтрольное использование ведет к резкому удорожанию стоимости лечения и провоцирует селекцию полирезистентных штаммов возбудителей. Исключением является отделение интенсивной терапии. Туда аптека отпускает любые антибиотики по требованию лечащего врача (который все равно пользуется алгоритмами).

Таблица 7

**Примерный список антибиотиков для стационара общего профиля**

<b>Антибиотики для стартовой терапии</b>	<b>Антибиотики резерва</b>
Бензил пенициллин, феноксиметил пенициллин	Неантисинегнойный цефалоспорины 3-й
Оксациллин	Цафтазидим
Ампициллин	Карбапенем или цефепим
Гентамицин	Ципрофлоксацин пероральный и инъекционный
Тобрамицин	Амикацин
Цефазолин	<b>Ванкомицин</b>
Цефалексин	Флюконазол
Макролиды	
ко-амоксциллин	
Пероральный цефалоспорины 2-й генерации	
Инъекционный цефалоспорины 2-й генерации	
<b>Дополнительные препараты</b>	
полмиксин, фузидин, нистатин, метронидазол, уросептики	



Список антибиотиков является документом, согласно которому аптека больницы проводит закупки. Может случиться так, что препарат не входит в список, а куплен просто потому, что дистрибьютор предложил выгодные условия. Если подобные замены заранее не согласованы с клиницистами, это означает, что фармацевт берет на себя решение вопроса о том, как именно следует лечить то или иное заболевание. Имеет ли он для этого квалификацию и полномочия или нет, должно рассматриваться на комиссии больницы по антибиотикам. Методика расчетов объемов закупки конкретных препаратов приведена в главе 21, *Планирование закупок антибиотиков*.

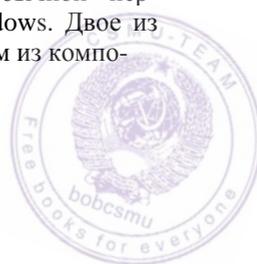
### **Соблюдение алгоритмов и оценка их эффективности**

Прежде чем подсчитывать выгоды от внедрения алгоритмов антибиотикотерапии, их надо начать выполнять. То, что в ординаторских под стеклом лежат распечатанные схемы лечения, а в аптеке есть соответствующие лекарства, ничего не гарантирует. Если врач последние 20 лет при пневмонии назначал гентамицин, то ему трудно перейти на использование современных пероральных препаратов. Поэтому неотъемлемой частью программы по управлению антибиотикотерапией является система сбора информации о том, какие противомикробные средства реально применяются каждый день. И естественно, каковы при этом результаты лечения.

Сбор такой информации должен быть всего лишь одним из компонентов общебольничной компьютерной сети. При заполнении автоматизированной истории болезни у себя в ординаторской врач вносит в базу данных стационара сведения о лечении инфекционно-воспалительных заболеваний... Может, подобное где-нибудь и существует, современная компьютерная техника позволяет реализовать значительно более сложные проекты.

На практике все организуется намного проще. Когда лечащий врач назначает противомикробное средство, то он на листе бумаги, вложенном в историю болезни, указывает показание к антибиотику, какой препарат выбран, и исход лечения (см. *«Карту антибиотикотерапии»*). Если требуется несколько курсов антибиотиков, то заполняется несколько подобных карт. При сдаче истории болезни в архив эти листочки вынимаются и передаются специалисту по антибиотикам.

А вот для дальнейшей обработки информации действительно требуется компьютер. Если же его нет, то незачем заставлять врачей тратить время на еще одну лишнюю бумагу. К счастью, достаточно обычной «персоналки», на которой разворачивается база данных под Windows. Двое из авторов пользуется программой, написанной в «Access», одном из компо-



нентов «Microsoft Office». Сложность такой системы можно оценить следующим образом: информацию с заполненных врачами «Карт антибиотикотерапии» в компьютерную базу данных вводит лаборантка-микробиолог. Туда же вводят результаты микробиологического обследования (если такое проводилось).

### Карта антибиотикотерапии

Ф.И.О. больного	№ истории болезни	Отделение	Дата поступления в отделение
Ф.И.О. врача	Диагноз	Дата и название операции	
Показание к антибиотику		Дата начала курса антибиотикотерапии	Дата окончания курса антибиотикотерапии
Причины отмены антибиотиков - нужное обвести (в случае комбинированной антибиотикотерапии заполняется на весь ком-плекс препаратов):			
Излечение		Неэффективен	
Нежелательные явления (указать):			
Другие (указать):			
<b>Антибиотик</b>	<b>Доза</b>	<b>Антибиотик</b>	<b>Доза</b>
Ампициллин		Цефепим	
Оксациллин		Имипенем	
Ко-амоксициллин		Меропенем	
Цефалексин		Эритромицин	
Цефазолин		Доксициклин	
Цефамандол		Гентамицин	
Цефуроксим		Тобрамицин	
<b>Цефаклор</b>		Амикацин	
Цефотаксим		Ципрофлоксацин	
Цефоперазон		Ванкомицин	
Цефтриаксон		Метронидазол	
Кэфтазидим		Другие (указать)	

Анализ антибиотикотерапии при помощи базы данных позволяет в течение нескольких секунд ответить на множество любопытных вопросов. Например: какие результаты применения ампициллина при пневмонии в отделении терапии номер...? А гентамицина? А ампициллина вместе с гентамицином? А цефалоспорины второй генерации? Или: какая эффективность ципрофлоксацина при хронических остеомиелитах? Или: какая эффективность ципрофлоксацина при хронических остеомиелитах, вызванных оксациллинчувствительными стафилококками, и какая в случае оксациллинрезистентности? Понятно, что задавать воп-



росы и получать ответы можно лишь в том случае, когда клиницисты действительно заполняют «Карту антибиотикотерапии».

При функционирующей базе данных рано или поздно (требуется время, для того чтобы скопился материал, который можно обрабатывать) на стол к врачам ложатся цифры. Например, в отделении номер такое-то у 48 % больных с таким-то заболеванием был назначен второй курс антибиотиков. А в другом отделении стартовая схема лечения при такой-то патологии оказалась неэффективной лишь в 15 % случаев... То есть появляются факты для обсуждения на комиссии по антибиотикотерапии и принятия решений, необходимых для улучшения лечения пациентов.

### **Участие микробиологической лаборатории в управлении антибиотикотерапией**

В идеале лаборатория клинической микробиологии является тем центром, на базе которого организуется работа по управлению антибиотикотерапией в больнице. Бактериологи способны в ряде случаев через 2 часа сказать, грамотрицательный или грамположительный патоген вызвал заболевание. Они иногда могут на следующий день выдать предварительную антибиотикограмму. Это бактериологи говорят, что у пациента А. синегнойная палочка чувствительна к цефтазидиму и карбапенему, а у пациента Б. лишь к амикацину. Ясно, что такая информация помогает отказаться от перебора препаратов и сразу назначить наиболее эффективное средство.

Кроме того, лаборатория может иметь и другие данные. Если в пульмонологическом отделении за прошедший год было 5 больных с оксациллинрезистентными стафилококками, то для него следует планировать закупку ванкомицина примерно для 5 больных, а не для одного или десяти. А если в отделении урологии синегнойная палочка в 90 % случаев резистентна к ципрофлоксацину и цефтазидиму, то можно отказаться от закупок этих антибиотиков в данное отделение.

И больным хорошо, и сокращаются расходы, связанные с неэффективным лечением. Однако реально это возможно всего лишь в небольшом числе случаев. Первая причина связана с отсутствием лабораторий как таковых. Даже в Москве менее половины городских больниц имеют их в качестве самостоятельных подразделений. Если же врач-бактериолог работает в составе клиничко-диагностической лаборатории, то специфика микробиологической работы теряется за анализами крови и мочи, ределение финансирования параклинических служб и организация их работы в большинстве стационаров таковы, будто информация о трансаминазах для лечения бронхита, пневмонии и сепсиса важнее, чем антибиотикограмма...



То есть вторая причина низкой эффективности даже имеющихся лабораторий связана с их плохой оснащенностью. Мы знаем ситуацию, когда высококвалифицированный микробиолог имеет данные о чувствительности, которым он не верит сам. Антибиотикограмма получается неправдоподобной просто потому, что лаборатория пользуется реактивами одного из отечественных несертифицированных производителей. Зато эти реактивы дешевы...

Третья группа причин низкой отдачи микробиологической службы обсуждалась в главе 2. Речь шла о сотрудниках лабораторий и устаревших нормативных документах. А если бактериолога вообще нет\*? Однако эти печальные рассуждения можно закончить с оптимизмом. Если администрация стационара заинтересована в развитии антибиотикотерапии и микробиологической службы, то можно ожидать реального улучшения качества лечебного процесса.

## Послесловие

Один из авторов некоторое время работал преподавателем кафедры фармакологии лечебных факультетов Первого МММ (ныне ММА) им. И.М.Сеченова. Он знал, что в ответ на вопрос о механизме гипотензивного действия (3-блокаторов студент, если хотел получить тройку, должен был сказать о том, что эти препараты снижают силу и частоту сердечных сокращений и, через некоторое время после начала курса лечения, также тонус сосудов. Если студент хотел получить четверку, он должен был уметь обсуждать подтипы р-адренорецепторов различной локализации и возможное влияние на ренин-ангиотензиновую систему. Отличник же разбирался в системах вторичных внутриклеточных мессенджеров, в том числе отличных от цАМФ, и особенностях работы ионных каналов различных отделов сердца.

В предыдущем абзаце было представлено некое подобие шкалы, по аналогии с которой следует оценивать глубину данной книги. Ясно, что в ней рассказано не более чем о следующих фактах:

- возбудители бывают грамположительные и грамотрицательные, и одновременно они же бывают «домашние» и «госпитальные»;

\* Алгоритмы настоящей книги разрабатывались таким образом, чтобы использоваться в том числе в подобных условиях. Стартовая терапия по определению Эмпирическая, а 2-й и иногда последующие курсы антибиотиков назначаются на основании пробелов в спектре противомикробной активности ранее назначенных препаратов. Требуется всего лишь оценка возбудителей по 1 раму, что изучают студенты 3-го курса мединститута. Конечно, с помощью окраски по 1 раму нельзя осуществить выбор между цефтазидимом или цефепимом, здесь уже требуется либо определение чувствительности патогенов, либо перебор антибиотиков. А вот назначить ванкомицин вместо карбапенема уже можно.



- антибиотики бывают против грамположительных и грамотрицательных возбудителей, и одновременно они же бывают против «домашних» или «госпитальных»;

- при неудаче антибиотикотерапии на основании пробелов в спектре ранее назначенного препарата можно предугадать те патогены, с которыми надо дальше бороться.

Попытка изложить столь поверхностные данные применительно лишь к самой распространенной патологии привела к написанию целой монографии. При этом потребовалось, чтобы люди, которые профессионально занимаются антибиотиками — авторы и научные редакторы, — в ходе работы очень внимательно выслушивали друг друга и аккуратнейшим образом состыковывали свой опыт и свое понимание противомикробной терапии.

Результат оказался неожиданно объемным. Поэтому намеренно избегалась минимальная попытка углубиться в тот или иной раздел. Даже на поверхностном уровне материала оказалось так много, что в книгу не были включены раздел по антибиотикопрофилактике и алгоритмы по некоторым патологиям, которые есть у авторов. В конце концов, мы надеемся, что выход книги стимулирует работу многих специалистов, и рано или поздно совместными усилиями будет сделано намного больше того, что оказалось под силу нескольким людям в имевшееся время.

*С авторами можно связаться по телефонам:*

*(095) 251-1049 — Белобородова Наталья Владимировна,*

*(095) 331-7490 — Черненькая Татьяна Витальевна*

*и по электронной почте:*

*bogdanov\_mikhail@yahoo.com*

*beloborodova @rusmedserv.com*



## Список литературы

- 1 Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Гельфанд Е.Б. Антибиотики и химиотерапия, — 1998. — № 43. С. 9.
- 2 Schuchat A. Clin. Microbiol. Rev. — 1998, — Vol. 11, No. 3. P. 497 — 513.
- 3 Мусина Л.Т. и др. Антибиотики и химиотерапия. — 1994. — №5. С. 21—24.
- 4 Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков.—М., 1983.
- 5 National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Eighth Informational Supplement. M100-S8. — 1998. —Vol. 18. No. 1.
- 6 Brown D.F., Courvalin P. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 1997. — Jan. No. 9(3). P. 153—163.
- 7 Белобородова Н.В. Полухина Г.М. // Педиатрия, — 1998. — № 1. С. 49 — 54.
- 8 Szabo D., Bares I., Rozgonyi F. // Acta Microbiol. Immunol. Hung. — 1997. — 44(4). P. 309 — 325.
- 9 Падейская Е.И., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. — М.: Ногата, 1998.
- 10 Белобородова Н.В. // Педиатрия. — 1997. — № 3. С. 69 — 74.
- 11 Н.В. Белобородова, М.Б. Богданов. Медицинский курьер. — 1998. — № 2. С. 48 - 50.
- 12 Eur. Respir. J. — 1998.— No. 11. P. 986 —991.
- 13 Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых. — М., — 1998.
- 14 Комаров В.П. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и терапия. — 1998. — № 2. С. 64 — 65.
- 15 Eur. Respir. J.—1998.—No. 11. P. 986 —991.
- 16 Clin. Infect. Diseases. — 1998. — No. 26. P. 811 — 838.
- 17 От редакции // Клиническая фармакология и терапия, — 1998, — №2. С. 64 — 65.
- 18 С.С. Белокрысенко, Педиатрия, — 1990. — № 1. С. 8-13.
- 19 Hueston W.J., Lenhart J.G. Arch. Fam. Med. — 1997. — 6(6). P. 551-555.
- 20 В.В. Шкарин, Н.А.Давыдова и соавт. Журн. микробиол. — 1998. — № 5. С. 43 — 47.



*Белобородова Наталья Владимировна,  
Богданов Михаил Борисович,  
Черенькая Татьяна Витальевна*

## **Алгоритмы антибиотикотерапии**

Руководство для врачей

Ответственный за выпуск

*Рапинова Л.М.*

Корректор

*Голубева И.Н.*

Компьютерная верстка

*Голубев В.В.*

Издательская лицензия

ЛР № 066657 от 09.06.1999 г.

Подписано в печать 17.05.1999 г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная.

Гарнитура Букмэн. Объем 9,0 печ. л.

Тираж 3 000 экз.

ISBN 5-93476-001-7

